

# **Untersuchung von Abhängigkeiten zwischen fetalem und maternalem neurovegetativen Tonus**

## **Dissertation**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Janine Zöllkau, geb. Tegtmeyer  
geboren am 12. Juli 1991 in Sondershausen

#### Gutachter

- 1: Prof. Dr.-Ing. habil. Dirk Hoyer, AG Systemanalyse, Biomagnetisches Zentrum, Hans-Berger-Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena
- 2: Prof. Dr. med. Uwe Schneider, Klinik für Geburtsmedizin, Arbeitsbereich Pränatale Diagnostik und Fetale Physiologie, Arbeitsgruppe Prenatal Monitoring of Autonomic Maturation, Universitätsklinikum Jena
- 3: Univ.-Prof. Dr.-Ing. habil. Jens Haueisen, Institut für Biomedizinische Technik und Informatik, FG: Biomedizinische Technik, TU Ilmenau

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04. Dezember 2018

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

1	Zusammenfassung .....	1
2	Einleitung .....	3
2.1	Kopplungsmechanismen zwischen Mutter und Fetus .....	3
2.2	Stress in der Schwangerschaft .....	7
2.2.1	Wirkung von maternalem Stress .....	7
2.2.2	Einfluss von Entspannung bzw. Stress auf die maternale Herzfrequenz- variabilität .....	9
2.3	Herzfrequenzvariabilität .....	10
2.3.1	Grundlagen .....	10
2.3.2	HRV-Analyse. ....	11
2.3.3	Veränderungen der fetalen und maternalen HRV im Schwangerschafts- verlauf .....	15
2.3.4	Einflussfaktoren auf die fetale HRV .....	17
2.4	Monitoring der fetalen Herzfrequenz mit fetaler Magnetokardiographie ..	20
2.4.1	Biomagnetische Grundlagen .....	20
2.4.2	Anwendung .....	20
3	Zielstellung .....	22
4	Material & Methoden .....	24
4.1	Studienpopulation .....	24
4.2	Datenaquisition .....	25
4.2.1	Messtechnik .....	25
4.2.2	DASS 42-G .....	25

4.3	Untersuchungsablauf .....	26
4.4	Datenanalyse.....	27
4.4.1	Ermittlung fetaler Herzschlagintervallfolgen .....	27
4.4.2	Stateklassifikation .....	30
4.4.3	Berechnung der HRV-Parameter.....	31
4.5	Statistik.....	35
4.5.1	Beschreibung der Datensätze .....	35
4.5.2	Statistische Auswertung .....	36
4.5.3	Statistische Auswertung DASS 42-G .....	43
5	Ergebnisse .....	44
5.1	Charakteristika der Studienpopulation .....	44
5.2	Korrelation maternalen und fetaler HRV-Parameter .....	45
5.3	Vergleich der materno-fetalen HRV-Korrelationen in Abhängigkeit der betrachteten Einflussfaktoren .....	50
5.4	DASS 42-G Fragebogen.....	55
5.4.1	Deskriptive Statistik .....	55
5.4.2	Korrelation DASS 42-G Kategorien mit HRV-Parametern.....	57
6	Diskussion .....	58
6.1	Kopplung maternalen und fetaler HRV.....	58
6.1.1	Einfluss des Gestationsalters auf die materno-fetale HRV-Kopplung. ...	62
6.1.2	Einfluss des fetalen States auf die materno-fetale HRV-Kopplung. ....	65
6.1.3	Einfluss des selbstberichteten maternalen Schlafs auf die materno-fetale HRV-Kopplung .....	67
6.1.4	Einfluss der maternalen Liegeposition auf die materno-fetale HRV-Kopplung.....	68
6.1.5	Einfluss der Tageszeit auf die materno-fetale HRV-Kopplung .....	69

6.2	Einfluss des maternalen Empfindens von Depressivität, Ängstlichkeit und Stress auf die maternale und fetale Herzfrequenzvariabilität . . . . .	69
6.3	Methodenkritik . . . . .	71
7	Schlussfolgerung . . . . .	73
8	Literaturverzeichnis . . . . .	75
9	Anhang . . . . .	97
9.1	Tabellenverzeichnis. . . . .	98
9.2	Abbildungsverzeichnis . . . . .	99
9.3	Ergebnistabellen . . . . .	100
9.4	Probandenaufklärung und Einverständniserklärung . . . . .	108
9.5	Case report form . . . . .	111
9.6	DASS 42-G . . . . .	116
9.7	Danksagung . . . . .	118
9.8	Ehrenwörtliche Erklärung. . . . .	119

# Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bezeichnung
11 $\beta$ -HSD-2	11beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-2
5HT <sub>3</sub>	5-Hydroxytryptamin = Serotonin
A, NA	Adrenalin, Noradrenalin
A. umbilicalis	Arteria umbilicalis
A_Vgl	Vergleichsvariable Ängstlichkeit
Aa. uterinae	Arteriae uterinae
ACh	Acetylcholin
AChR	Acetylcholin-Rezeptor
ACTH	Adrenocorticotropin
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ANS	Autonomes Nervensystem
APGAR	Punkteschema zur Zustandseinschätzung Neugeborener ( <b>A</b> tmung, <b>P</b> uls, <b>G</b> rundtonus, <b>A</b> ussehen, <b>R</b> eflexe)
BMI	Körpergewichtsindex (engl. body mass index)
CAP	Cholinerg Antiinflammatorischer Pathway
CRF	Prüfbogen (engl. case report form)
CRH	Corticotropinreleasinghormon
CRH-BP	CRH-Bindeprotein
CTG	Cardiotokographie, Cardiotokogramm
D_Vgl	Vergleichsvariable Depressivität
DASS, DASS 42-G	Fragebogen zur Selbsteinschätzung von Depressivität, Ängstlichkeit und Stress (engl. Depression Anxiety Stress Scale German - 42 items)
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
EKG	Elektrokardiographie, Elektrokardiogramm
FHRP	fetales Herzfrequenzmuster (engl. fetal heart rate pattern)
fMKG	fetale Magnetokardiographie, fetales Magnetokardiogramm
GA	Gestationsalter
GABA	Gammaaminobuttersäure
HELLP	HELLP-Syndrom
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HR	Herzfrequenz (engl. heart rate)

## Abkürzungsverzeichnis

---

<b>Abkürzung</b>	<b>Bezeichnung</b>
HRV	Herzfrequenzvariabilität (engl. heart rate variability)
ICA	unabhängige Komponenten-Analyse (engl. independent component analysis)
ID	Identifikationsnummer
IL-1	Interleukin 1
IUGR	Intrauterine Wachstumsrestriktion (engl. intrauterine growth restriction)
IUT	Intersection Union Test
max.	maximal
MEG	Magnetoenzephalographie
min.	minimal
mind.	mindestens
MKG	Magnetokardiographie, Magnetokardiogramm
N. vagus	Nervus vagus
NN	zeitlicher Abstand zwischen 2 benachbarten QRS-Komplexen, deren Ursprung im Sinusknoten liegen
o.g.	oben genannt
oD	ohne Dezeleration
Oxy	Oxytocin
pCRH	plazentares Corticotropin
PG	Prostaglandin
pH	potentia hydrogenii
Rh	Rhesus-Faktor
RR-Intervall	zeitlicher Abstand zwischen 2 benachbarten Herzaktionen
S_Vgl	Vergleichsvariable Stress
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SQUID	supraleitende Quantuminterferenzeinheit (engl. Supraconducting Quantum Interference Device)
SSW	Schwangerschaftswoche
STV	Kurzzeitvarianz (engl. short time variation)
SU	stateunabhängig
TNF	Tumornekrosefaktor
TSD	Test Surrogater Daten
v.a.	vor allem

## Abkürzungsverzeichnis

---

Abkürzung	Bezeichnung
VEGF	Gefäßendothelialer Wachstumsfaktor (engl. vascular endothelial growth factor)
ZNS	Zentrales Nervensystem

HRV-Parameter	Bezeichnung
f	Präfix - fetal
m	Präfix - maternal
AMP:	
act_amp20	(trendkorrigierter) Perzentilenabstand 20. bis 95. Perzentile
(act_amp20_tr)	der Herzfrequenz der Herzfrequenzzeitreihe
ATI_scale1-10	Multiscaleentropie (Autotransinformation Coarse Grained Level 1-10)
base:	
base10	10/20/30 % Perzentile der Herzfrequenz der Herzfrequenzzeitreihe
base20	
base30	
HF	Bandleistungsbereich der hohen Frequenzen (engl. high frequency)
HF2	Bandleistungsbereich nach [Lipsitz u. a., 1990]
IMF	Bandleistungsbereich der Zwischenfrequenzen (engl. intermediate frequency)
LF	Bandleistungsbereich der niedrigen Frequenzen (engl. low frequency)
LFHF	Verhältnis von LF zu HF
meanHR	Mittelwert der Herzfrequenz der Herzfrequenzzeitreihe
medianHR	Median der Herzfrequenz der Herzfrequenzzeitreihe
pNN:	
pNN5	prozentualer Anteil konsekutiver
pNN10	Herzschlagintervalldifferenzen >5/10/20 ms bezogen auf
pNN20	alle Herzschlagintervalle



## Abkürzungsverzeichnis

---

HRV-Parameter	Bezeichnung
rMSSD	Wurzel des quadratischen Mittelwertes aufeinanderfolgender Herzschlagintervalldifferenzen in ms (engl. root means square of successive differences between beat intervals)
SDNN	Standardabweichung der Herzschlagintervalle in ms
TP	Gesamtbandleistungsbereich (engl. total power)
VLF	Bandleistungsbereich der sehr niedrigen Frequenzen (engl. very low frequency)
VLHF	Verhältnis von VLF zu HF
VLFLF	Verhältnis von VLF zu LF

Formelzeichen und Einheiten	Bezeichnung
$\alpha$	Irrtums-(Signifikanz-)Niveau
$\Delta S$	Fehlerbalken der Signifikanz S
°C	Grad Celsius
bpm	Schläge pro Minute (engl. beats per minute)
g	Gramm
Hz	Hertz
min	Minuten
n	Stichprobengröße
N <sub>H</sub>	Anzahl surrogater Daten
p-Wert	Signifikanzwert p
r	Korrelationskoeffizient
s	Sekunden
S <sub>n</sub> korrigiert	Signifikanzwert korrigiert um Stichprobengrößen n
S-Wert	Signifikanzwert S
T	Tesla
Zkrit	kritischer Z-Wert
Z-Wert	Signifikanzwert der Fisher Z-Transformation

# 1 Zusammenfassung

Eine Schwangerschaft als Beginn neuen Lebens ist eine Situation, in der zwei menschliche Organismen so eng und wechselseitig miteinander verbunden sind, dass eine Interaktion zwangsläufig notwendig erscheint. Mögliche Interaktions- oder Kopplungswege sind mit der uteroplazentaren Perfusion, Hormon- und Transmittersystemen sowie neuronalen oder inflammatorischen Stimuli denkbar. Zudem müssen sich Mutter und Kind dynamisch verschiedenen Einflüssen im Schwangerschaftsverlauf anpassen können. Mit dem potentiellen Einfluss subjektiver maternaler psychologischer Belastung, z.B. durch Stress, wird dabei in Öffentlichkeit, Medienberichten und auch im klinischen Alltag immer wieder die Frage nach einer möglichen Auswirkung auf das kindliche Wohlbefinden thematisiert. Die Analyse von Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität (HRV) bietet einen objektivierbaren Ansatzpunkt zur synchronen Einschätzung der Aktivierung des autonomen Nervensystems sowohl auf maternaler als auch auf fetaler Seite, was eine Möglichkeit der Untersuchung etwaiger Interaktionen zwischen beiden Organismen anbietet. Mittels Magnetokardiographie (MKG) können hierfür noninvasiv, berührungsfrei, ohne Energieeintrag und mit höchster zeitlicher Auflösung synchron die maternale und fetale Herzaktion abgebildet werden. Im Bereich der unauffälligen Normalschwangerschaft interessierte sich die vorliegende Arbeit für die zentrale Frage, ob maternales und fetales neurovegetatives Aktivierungsniveau miteinander im Sinne nachweisbarer Kopplungen in Verbindung stehen. Weiterhin sollte untersucht werden, inwieweit sich Abhängigkeiten dieser Kopplungen von den potentiellen Einflussfaktoren des Gestationsalters, des fetalen neurovegetativen Verhaltenszustandes, der maternalen Liegeposition, des maternalen Schlafes oder der Tageszeit detektieren lassen. Hinsichtlich einer subjektiven mütterlichen psychologischen Belastung interessierte die Frage einer Beeinflussung der maternalen oder fetalen HRV. Das mütterliche Depressivitäts-, Ängstlichkeits- und Stressempfinden wurde dafür mittels DASS 42G Fragebogen erhoben.

Eingeschlossen wurden insgesamt 315 MKG-Aufzeichnungen (141 Probandinnen mit einem medianen Alter von 28 Jahren (20 bis 44 Jahre); Gestationsalter 18+6 bis 39+2 SSW). Es erfolgte die materno-fetale Korrelationsanalyse der berechneten maternalen zu den fetalen HRV-Parametern mit Intersection Union Test und anschließender Verifizierung im Test Surrogater Daten. Die Abhängigkeit der hierbei als signifikant nachgewiesenen materno-fetalen HRV-Korrelationspaare von den interessierenden Einflussfaktoren wurde über Gruppenvergleiche mittels Fisher Z-Transformation realisiert. Die DASS-Fragebogenresultate wurden ebenfalls mittels Intersection Union Test als Korrelationsuntersuchung zu den fetalen bzw. maternalen HRV-Parametern analysiert. Maternal-fetale Korrelationen auf Ebene der HRV und Herzfrequenz waren klein bis mittelgradig ausgeprägt (Beträge der Korrelationskoeff-

fizienten minimal 0,11 und maximal 0,43), jedoch konsistent und signifikant nachweisbar. Es ergaben sich Hinweise für eine synchrone Aktivierung des autonomen Systems auf maternaler und fetaler Seite. In den einzelnen HRV-Aspekten konnte dabei eine Verbindung zwischen vagal dominiertem neurovegetativem Aktivierungsniveau zwischen Mutter und Feten gezeigt werden. Ebenso wurden Hinweise für einen gegensinnigen Zusammenhang zwischen maternal sympathischer autonomer Aktivierung und fetaler vagaler Aktivität detektiert. Ein gleichsinniger Zusammenhang zwischen maternaler und fetaler HR war signifikant nachweisbar. Die maternal-fetale Kopplung der autonomen Aktivierung zeigte sich signifikant beeinflusst durch das Gestationsalter und die damit verbundene Reifung (stärkere Kopplung ab der 32. SSW) sowie durch die konkurrierenden fetalen neurovegetativen Verhaltenszustände (keine nachweisbare Korrelation im State 1F und betonte Kopplung im State 2F). Die Tageszeit im Zeitfenster eines regulären Arbeitstages zwischen 8 und 18 Uhr, die maternale Liegeposition unter der Voraussetzung maternalen Wohlbefindens und der selbstberichtete maternale Schlaf hatten im vorliegenden Datensatz keinen relevanten Einfluss auf die materno-fetale Kopplung der HRV. Das subjektive Depressivitäts-, Ängstlichkeits- und Stressempfinden der Mutter lag im Untersuchungskollektiv innerhalb nicht pathologischer Ausprägungen. Zwischen ihrer Ausprägungsstärke und der mütterlichen HRV bzw. zwischen gesteigertem maternalen Stressempfinden und deren Herzfrequenz bestand eine nachweisbare Verbindung. Die fetale autonome Aktivierung zeigte sich durch die subjektive Selbstwahrnehmung der Mutter im Bereich der psychologisch gesunden Norm jedoch unbeeinflusst.

Insgesamt konnte die vorliegende Arbeit eine gleichsinnige materno-fetale autonome Aktivierung durch HRV-Analyse belegen. Die Ergebnisse lassen den Schluss plausibler Interaktionen zwischen den kommunizierenden Organismen Mutter und Kind zu. Auch wenn der Anteil materno-fetaler kopplungsbedingter autonomer Aktivität gering bis mittelgradig ausgeprägt war, eröffnen die anhand der HRV gesunder Schwangerschaften gefundenen Ergebnisse die Möglichkeit, diese in der wissenschaftlichen Diagnostik gesunder Reifung sowie Reifungsstörungen genauer zu berücksichtigen. Bezüglich einer subjektiven maternalen psychologischen Belastung in den Aspekten Depressivität, Ängstlichkeit und Stress war im Bereich der nicht pathologischen Norm festzustellen, dass das ungeborene Kind vor direkten Einflüssen auf Ebene der neurovegetativen Aktivierung geschützt ist. Die Ergebnisse bestätigen somit, dass schwangere Frauen darin bestärkt werden sollten, vom Wohlbefinden ihrer ungeborenen Kinder auszugehen, solange die Überwachungsparameter einer guten Mutterschaftsvorsorge unauffällig sind.

## **2 Einleitung**

Der Beginn neuen Lebens ist eine Ausnahmesituation im Lebenszyklus eines Menschen. Niemals sonst sind zwei Individuen, werdende Mutter und sich entwickelnder Fetus, derart eng, wechselseitig und dynamisch miteinander verbunden, wie während der Schwangerschaft. Dabei ist der Mensch pränatal direkt abhängig von der Versorgung und dem Schutz der mütterlichen Umgebung. Doch auch auf maternaler Seite ist diese Zeit mit dem Auftreten zahlreicher physiologischer Veränderungen verbunden, um optimale Bedingungen für den heranwachsenden Nachwuchs zu gewährleisten. Außerdem stellt sie eine maßgebliche Lebenserfahrung mit neuen Herausforderungen, Eindrücken und Emotionen für eine Frau dar. In einer so engen Verbindung beeinflussen sich beide Individuen zwangsläufig gegenseitig. Zudem müssen äußere Faktoren, die eine Anpassungsfähigkeit seitens Mutter und Fet bedürfen, wie z.B. Stress oder Entspannung, Temperatur, Ernährung und Krankheiten, berücksichtigt werden, durch die diese Verbindung beeinflusst werden könnte.

Stress als potentielle Bedrohung für die Schwangere und das sich entwickelnde Kind steht immer wieder im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit von Öffentlichkeit, Medien aber auch der Fachwelt. Schwangere beschreiben zudem häufig, abgesehen von der Wahrnehmung fetaler Bewegungen, das kindliche Befinden schwer einschätzen zu können. Dies kann wiederum zu Sorgen oder Ängsten um den Einfluss der alltäglichen mütterlichen Belastung und äußerer Faktoren auf das kindliche Wohlbefinden führen. Einen objektivierbaren Ansatzpunkt bietet diesbezüglich die Aktivität des autonomen Nervensystems zur Untersuchung von neurovegetativen Veränderungen. Diese können mittels Herzfrequenzvariabilitätsanalyse noninvasiv abgebildet werden. Zudem ist die zeitgleiche Erfassung auf mütterlicher und fetaler Seite gegeben, womit sich die prinzipielle Möglichkeit einer Kopplungsuntersuchung zwischen mütterlicher und fetaler autonomer Aktivität ergibt. Über welche Mechanismen und Kopplungswege die Wechselwirkungen ablaufen können, wird im Folgenden beschrieben.

### **2.1 Kopplungsmechanismen zwischen Mutter und Fetus**

Betrachtet man die Möglichkeit einer fetomaternalen gegenseitigen Beeinflussung, interessiert zu Beginn die Frage, auf welchen Wegen dies geschehen könnte. Es sei daher zusammengefasst dargestellt, welche physiologischen Pathways zur Informationsübertragung zwischen Mutter und Fetus dienen können.

### **Veränderung uteroplazentarer Perfusion**

Die uteroplazentare Einheit stellt die organische Verbindung zwischen Mutter und Fetus dar, da sie die Versorgung des Fetus mit essentiellen Gütern wie Sauerstoff und Nährstoffen, sowie auch den Abtransport von Stoffwechselendprodukten zurück zur Mutter gewährleistet. Grundlage hierfür ist ein Gefäßsystem, welches die Perfusion von Gebärmutter und Plazenta auf mütterlicher sowie auf fetaler Seite einschließt. Jedes Gefäßsystem unterliegt dabei den Einflüssen des autonomen Nervensystems im Allgemeinen dahingehend, dass sympathische Stimuli eine Vasokonstriktion mit Erhöhung des Perfusionswiderstandes bewirken, wohingegen parasympathische Impulse einen gegenteiligen Effekt zeigen. In Situationen mit gesteigertem Sympathikotonus, wie z.B. maternalem Stress, ist somit ein Effekt auf die Durchblutungsverhältnisse zu erwarten. In der Tat zeigten Teixeira et al. dopplersonographisch einen erhöhten Widerstand der Aa. uterinae bei hochängstlichen schwangeren Frauen [Teixeira u. a., 1999]. Auch auf fetaler Seite sind bereits Effekte beschrieben worden, wie z.B. eine Senkung des Widerstandes der A. umbilicalis unter durch Hypnose geleiteter Entspannung und damit verbundener Stressreduktion [Reinhard u. a., 2009; DiPietro u. a., 2008].

### **Transplazentarer Transport mütterlicher Stresshormone**

Hormone als klassische Botenstoffe im menschlichen Körper kommen als weiterer Mechanismus der Informationsübertragung in Betracht. Vor allem die zur Stressvermittlung notwendigen Hormone stellen hier einen interessanten Ansatzpunkt dar, insofern diese transplazentar übertragen werden können. Menschliche Feten sind relativ, aber nicht gänzlich, geschützt vor direkter Exposition mit hohen Kortisol-Konzentrationen. Die Plazenta ist in der Lage, 50-90 % des mütterlichen Kortisols mittels des Enzyms 11 $\beta$ -HSD-2 in Kortison, die inaktive Form des Kortisols, umzuwandeln [Seckl, 1997]. Die Aktivität dieses Enzyms steigt im Schwangerschaftsverlauf tendenziell an [Majzoub u. Karalis, 1999]. Eine vermeintlich geringe Enzymaktivität liegt demnach in der frühen Schwangerschaft vor. Allerdings ist aus Chordozentese-Daten auch eine lineare Korrelation zwischen mütterlichen und fetalen Kortisol-Blutspiegeln beschrieben worden [Gitau u. a., 1998].

### **Sekretion von Plazenta-CRH an den Fetus**

Plazentares Corticotropin-Releasing-Hormon (pCRH) ist ein in reproduktiven Geweben wie Amnion und Dezidua exprimiertes Steuerungshormon, welches die Gesamtkonzentration an CRH in der Schwangerschaft signifikant steigen lässt [Rath u. a., 2010]. Durch Wirkung des pCRH auf die mütterliche und fetale Hypophyse wird wiederum die Kortisol-Produktion in der Nebenniere angeregt. Ebenso folgt eine erhöhte Dihydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S) Produktion auf fetaler Seite [Mulder u. a., 2002]. Fetales Kortisol ist bei der

Reifung nahezu aller Organsysteme von Bedeutung, DHEA-S als Östrogen-Vorstufe erhöht wiederum die prinzipielle Uterusaktivität im Sinne einer Kontraktilitätsbereitschaft [Challis u. a., 1995; Majzoub u. Karalis, 1999].

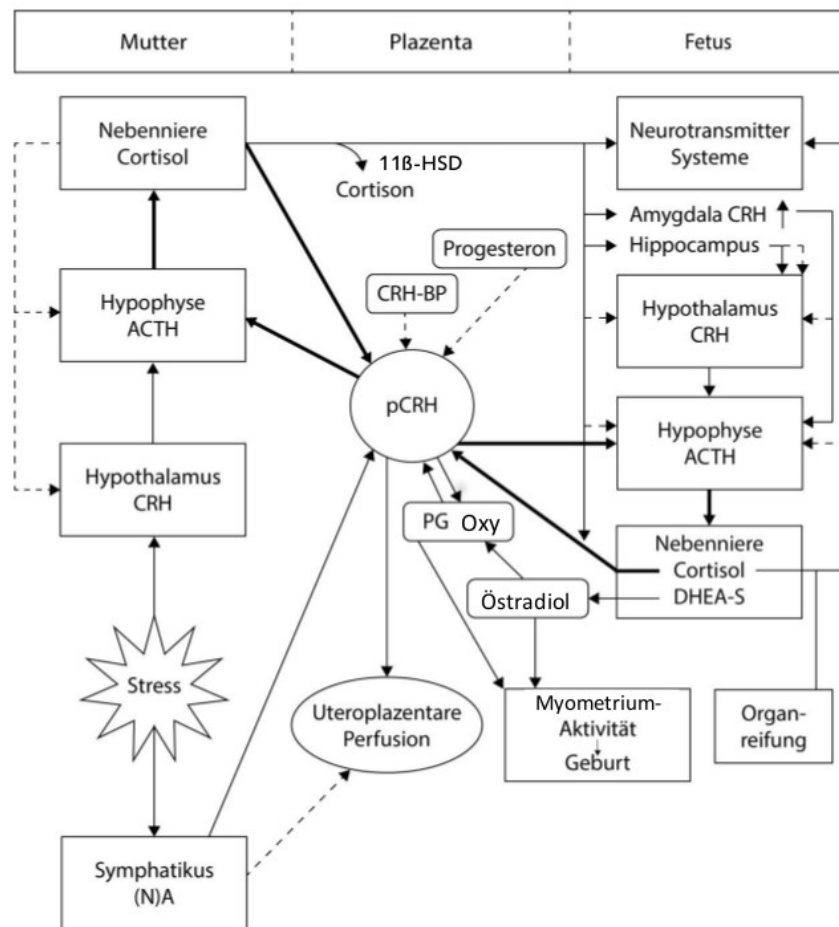
Eine erhöhte Konzentration pCRH erreicht den Feten physiologisch vor allem in der fortgeschrittenen Schwangerschaft, wenn dessen Produktion gleichzeitig durch das fetale Kortisol im Sinne eines Feed-forward-Mechanismus angeregt wird. Diesem Prozess und damit ansteigenden CRH-Konzentrationen wird eine Funktion bei der Initiierung des Geburtsvorgangs zugeschrieben [Rath u. a., 2010]. Eine vorzeitige Aktivierung dieses Mechanismus scheint eine Verbindung zu pathologischen Situationen der Schwangerschaft zu besitzen. So konnte eine Assoziation zwischen erhöhten Plasma pCRH-Spiegeln und erniedrigtem CRH-Bindeprotein mit Frühgeburtlichkeit [Hobel u. a., 1999; Leung u. a., 1999] und Präeklampsie [Perkins u. a., 1995] hergestellt werden.

Die Sekretion des pCRH wird ebenfalls stimuliert durch maternales Kortisol, fetales Kortisol, fetales DHEA-S sowie erhöhten mütterlichen Sympathikotonus und Noradrenalins (NA). Maternaler Stress kann über die HPA-Achse, den Sympathikus und die NA-Konzentration in dieses System eingreifen. Die sich daraus ergebenden komplexen Wechselwirkungen unter Berücksichtigung der bereits erwähnten uteroplazentaren Perfusion und hormoneller Regulation zeigt Abbildung 1. Aktivierende Einflüsse sind durch solide Linien, inhibitorische Effekte (einschließlich negatives Feedback) durch gestrichelte Linien dargestellt. Feedforward-Mechanismen werden durch dicke Linien repräsentiert [Mulder u. a., 2002].

### **Neuroinflammatorischer Pathway**

Inflammation ist die physiologische Reaktion von Geweben auf Störfaktoren wie Verletzung oder Infektion. Auf molekularer Ebene bedeutet dies eine gesteigerte Bildung von proinflammatorischen Mediatoren durch aktivierte Makrophagen und Zellen der angeborenen Immunabwehr, sowie eine verstärkte Expression der entsprechenden Rezeptoren [Blank u. a., 2008; Challis u. a., 2009; Tracey, 2002; Tracey u. a., 1987; Gallowitsch-Puerta u. Pavlov, 2007].

Eine Anpassung des Zytokinhaushalts während einer Schwangerschaft ist Teil der physiologischen Regulation des angeborenen Immunsystems, um der Abstoßung des funktionell fremden fetalen Gewebes vorzubeugen [Challis u. a., 2009]. Im Schwangerschaftsverlauf wird dabei die Bildung proinflammatorischer Zytokine (unabhängig von etwaigen Infektionen [Christiaens u. a., 2008]) und die Expression entsprechender Rezeptoren an chorioamniotischen Membranen gegen Ende der Schwangerschaft als wichtiger Teil der Geburtseinleitung angesehen („inflammatory decidual activation“) [Challis u. a., 2009; Romero u. a., 2006; Christiaens u. a., 2008]. Zytokine verbinden dabei mehrere der beschriebenen Kopplungsmechanismen miteinander [Keelan u. a., 2003; Christiaens u. a., 2008].



**Abbildung 1:** Effekt von maternalem Stress auf den uteroplazentaren Blutfluss und die hormonelle Regulation der Mutter, der Plazenta und des Feten [Mulder u. a., 2002]

Eine Fehlregulation dieser Mechanismen (gesteigerte Produktion proinflammatorischer Marker) wurde wiederholt in Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit [Wei u. a., 2010; Gotsch u. a., 2007; Romero u. a., 2006; Gennaro u. a., 1997; Goldenberg u. a., 2008; Keelan u. a., 2003] und anderen negativen Schwangerschaftsverläufen (Abort, Präeklampsie, IUGR [Challis u. a., 2009]) gebracht. Weiterhin konnten mehrere Arbeiten der letzten Jahre eine Verbindung zwischen Stress und veränderten oder gesteigerten Leveln an proinflammatorischen Zytokinen herstellen [Goldenberg u. a., 2008; Christiaens u. a., 2008; Christian, 2012]. Beeinflusst werden die zuvor beschriebenen inflammatorischen Mechanismen auch von neuronaler Seite. Der Begriff des Cholinergen Antiinflammatorischen Pathways (CAP oder „anti-inflammatory reflex“) setzte sich in den letzten Jahren immer mehr durch und ist in Abbildung 2 dargestellt. Er beschreibt die Wahrnehmung inflammatorischer Stimuli durch das au-

tonome Nervensystem, die afferente Leitung der Information via N. vagus an das ZNS, sowie eine efferente Antwort erneut durch den Vagusnerv. Die so initiierte periphere Acetylcholin (ACh)-Freisetzung sorgt für eine zelluläre Deaktivierung von Makrophagen und senkt damit die Zytokinproduktion im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus [Czura u. Tracey, 2005]. Es wird also zusammenfassend postuliert, dass der N. vagus die Freisetzung inflammatorischer Zytokine senken und damit das angeborene Immunsystem beeinflussen kann [Borovikova u. a., 2000; de Jonge u. a., 2005; Pavlov u. Tracey, 2005; Ghia u. a., 2006; Shapiro u. a., 2013]. Die cholinerge Aktivität kann dabei non-invasiv durch HRV-Auswertung (siehe auch Abschnitt 2.3.1) gemonitort werden [Shapiro u. a., 2013].

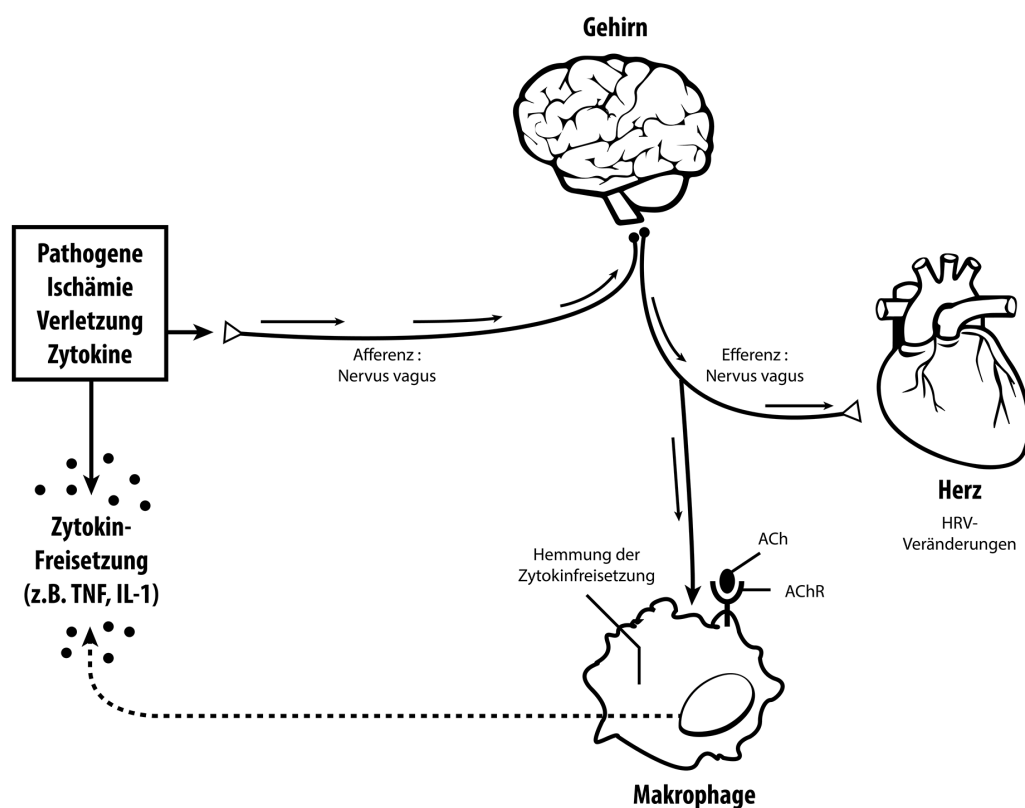


Abbildung 2: Cholinerger antiinflammatorischer Pathway adaptiert nach [Tracey, 2007]

## 2.2 Stress in der Schwangerschaft

### 2.2.1 Wirkung von maternalem Stress

Jedes Individuum ist täglich Situationen ausgesetzt, die einer Anpassung an veränderte Gegebenheiten bedürfen. Stress tritt dann auf, wenn diese Adaptation schwierig oder unmöglich ist. Als Stressoren fungieren dabei neben einschneidenden Lebensereignissen, sog. „Life



Events“, auch die Hürden des Alltags „Daily Hassles“. Physiologisch reagiert der Körper über eine gesteigerte Aktivität der HPA-Achse und des sympathischen Nervensystems sowie des Nebennierenmarks, was zu einer gesteigerten Konzentration der beteiligten Hormone (CRH, ACTH, Cortisol, (N)A) führt. Allerdings ist die Stressantwort damit nicht automatisch bei jedem Menschen identisch stark ausgeprägt, sondern unterliegt individuellen Faktoren, wie der Genetik, Persönlichkeit, Vorerfahrungen, sozialer Unterstützung und erlernten Coping-Strategien [Mulder u. a., 2002].

Während einer Schwangerschaft entstehen zusätzliche neue Stressoren, die auf die werdende Mutter einwirken. Neben den körperlichen Veränderungen, der hormonellen Umstellung und damit verbundenen Stimmungsänderungen, können zusätzlich schwangerschaftsspezifische Ängste (z.B. um das Ungeborene oder vor dem Prozess der Geburt) hinzukommen [Huizink, 2000]. Ein Einfluss der HPA-Achse, vor allem inhibitorischer Natur, auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse wurde bereits 1998 durch Chrousos beschrieben [Chrousos, 1998].

Häufig finden sich zudem Berichte in der Literatur, die maternalen Stress mit Schwangerschaftskomplikationen in Verbindung setzen. So werden Zusammenhänge mit spontanen Aborten [Fenster u. a., 1995; Neugebauer u. a., 1996], strukturellen Fehlbildungen [Nimby u. a., 1999; Hansen u. a., 2000], Präeklampsie [Perkins u. a., 1995; Landsbergis u. Hatch, 1996; Kurki u. a., 2000], psychopathologischen Prädispositionen des Kindes z.B. für ADHS, Schizophrenie oder Depressionen [Ward, 1991; Hultman u. a., 1997; van Os u. Selten, 1998], Frühgeburtslichkeit [Paarlberg u. a., 1995; Hobel u. a., 1999; Leung u. a., 1999], sowie zu einem niedrigen Geburtsgewicht [Cepicky u. Mandys, 1989; Lou u. a., 1994; Paarlberg u. a., 1999] beschrieben. In Tierexperimenten zeigte sich zudem ein Einfluss von pränatalem Stress auf die ZNS-Entwicklung. Eine verspätete motorische Entwicklung [Gramsbergen u. Mulder, 1998], verringertes Explorations- und Adaptationsverhalten [Schneider u. a., 1999], vermehrte emotionale und ängstliche Reaktionen [Huizink, 2000], sowie die Beeinträchtigung kognitiver Funktionen wie Lernen und Aufmerksamkeit [Chrousos, 1998] wurden in diesem Rahmen dokumentiert. Vor allem in der frühen Schwangerschaft soll der Einfluss von Stressoren besonders deutlich sein [Schneider u. a., 1999]. Als physiologisches Gegenstück dieser Ergebnisse zeigten sich tierexperimentell Veränderungen im Hormon- und Transmitterhaushalt. Ein höherer basaler Glucocorticoid-Spiegel, die Down-Regulation hippocampaler Glucocorticoid-Rezeptoren und eine damit verbundene Abschwächung des negativen-Feedback-Mechanismus der HPA-Achse, sowie eine schnellere, stärkere und prolongierte hormonelle Antwort auf Stressoren deuten auf eine Hyperaktivierung und Dysregulation der endogenen Stress-Antwort hin [Clarke u. a., 1994; Weinstock,

1997; Schneider u. a., 1999; Huizink, 2000]. Desweiteren fanden sich auch Veränderungen zerebraler Neurotransmitter (Opiode, ACh, Serotonin, Dopamin, GABA, NA) [Weinstock, 1997; Huizink, 2000].

Manche der beschriebenen Veränderungen wurden auch bei Verabreichung von Corticosteroiden an die Mutter festgestellt (Wachstumsretardierung, strukturelle Malformation [Benesova u. Pavlik, 1989] und neurotoxische Effekte, vor allem hippocampal [Uno u. a., 1994]). Diese Erkenntnisse und der Nachweis einer Veränderung der neuroendokrinen Stressantwort [Weinstock, 1997; Huizink, 2000] legen den Schluss nahe, dass die maternale HPA-Achse in die frühe neuroendokrine Programmierung des Feten eingebunden ist [Matthews, 2000], was wiederum in den Kontext von Hypothesen der Entwicklungsursprünge für Gesundheit oder Krankheit im Erwachsenenalter (Barker-Hypothese) gesetzt werden kann [Barker, 1990].

Nicht nur Tierexperimente, sondern auch Studien an schwangeren Probandinnen zeigten Hinweise darauf, dass ein mütterliches Stresssignal den Feten erreichen kann. So konnten Lou et al. zeigen, dass hohe Stress-Level das fetale Hirnwachstum beeinträchtigen, was sich in einem niedrigeren Kopfumfang und geringeren Score-Punktzahlen bei neonatal-neurologischen Tests widerspiegelte [Lou u. a., 1994]. Zudem finden sich in der Literatur Hinweise für eine Beeinflussung mütterlicher psychologischer Charakteristika auf die fetale Entwicklung [Bergh, 1990; Groome u. a., 1995; DiPietro u. a., 2002]. Doch auch bereits in utero konnten Zusammenhänge hergestellt werden. Van den Bergh et al. stellten sonographisch gesteigerte Kindsbewegungen bei hochängstlichen Frauen fest [Van den Bergh u. a., 1989]. Dieses Phänomen zeigte sich ebenso dramatisch bei mütterlicher Panik (im Rahmen eines Erdbebens) [Ianniruberto u. Tajani, 1981].

### **2.2.2 Einfluss von Entspannung bzw. Stress auf die maternale Herzfrequenzvariabilität**

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) stellt eine Messgröße neurovegetativer Aktivität und autonomer Funktion des Herzens dar, siehe auch 2.3.1, und beschreibt damit die Fähigkeit Herzschlagintervalle belastungsabhängig anzupassen [Curic u. a., 2007]. Damit dient sie auch als Kenngröße der Anpassungsfähigkeit eines Organismus an innere und äußere Belastungsfaktoren [Hottenrott, 2002]. Allgemein gilt, dass, je intensiver ein Organismus belastet wird, die Regelmäßigkeit des Herzschlages zu- und damit die Variabilität, also die HRV, abnimmt. Curic et al. zeigten an weiblichen Erwachsenen, dass die HRV unter Ruhebedingungen größer als unter Stresseinfluss und am größten unter Entspannung ist. Selbiges konnten sie für die Zeitbereichsparameter rMSSD und pNN5 (siehe Tabelle 1) nachweisen [Curic u. a., 2007], welche vor allem vagale Aktivierung repräsentieren.

## 2.3 Herzfrequenzvariabilität

### 2.3.1 Grundlagen

Die Herzaktion unterliegt zahlreichen Einflüssen und muss daher steuerbar und der Abstand zweier Herzschläge variabel sein. Diese Schwankungen der Herzfrequenz von Schlag zu Schlag bezeichnet man dabei als Herzfrequenzvariabilität (HRV). Reguliert wird die Herzaktivität unter anderem durch das autonome Nervensystem. Sympathische Einflüsse bedingen eine Herzfrequenzzunahme und Abnahme der Variabilität. Sie werden vor allem durch niederfrequente Impulse und mit einer Latenzzeit von ca. 20-30 Herzschlägen vermittelt. Der N. vagus, und damit der Parasympathikus, führt zu Herzfrequenzminderung und Variabilitätszunahme. Die Übertragung erfolgt über hochfrequente Impulse und quasi ohne Latenzzeit (1-2 Herzschläge) [Cruric u. a., 2007].

Die Aufzeichnung der elektrischen Erregung des Herzens über einer Zeitachse bietet bei entsprechend hoher zeitlicher Auflösung Informationen über das Schlag-zu-Schlag(RR)-Intervall und die Herzfrequenz, sowie deren Dynamik. Hieraus lassen sich Rückschlüsse auf die dieser Variabilität zugrundeliegenden Faktoren schließen [Dalton u. a., 1983].

So bietet die Auswertung fetaler Herzfrequenzmuster z.B. quantitative Informationen über das Verhältnis von sympathischer zu vagaler Aktivierung, fetaler neurovegetativer Verhaltenszustände (States) und fetaler Bewegung [Nijhuis u. a., 1982; Van Leeuwen u. a., 1999; David u. a., 2007; Hoyer u. a., 2009; Schmidt u. a., 2014; Hoyer u. a., 2014].

Voraussetzung für die Analyse der Herzfrequenzvariabilität ist also die Aufzeichnung einer Zeitreihe der Herzschlagintervalle aufeinanderfolgender Schläge. Je nach zu berechnenden Parametern wird dabei auf eine vorauszusetzende minimale zeitliche Auflösung und Vollständigkeit der Aufzeichnung Wert gelegt [van Leeuwen u. a., 1995]. Allgemein werden folgende Bedingungen an die Daten gestellt:

- minimal 5 min Aufzeichnungsdauer
- Sampling Rate bei ca. 1000 Hz (entsprechend einer zeitlichen Auflösung von 1 ms)
- sparsamer und dokumentierter Einsatz von Filtern
- Einbeziehen möglichst aller Herzschläge
- Aufzeichnung begleitender maternaler EKG-Spur [Schneider, 2007]

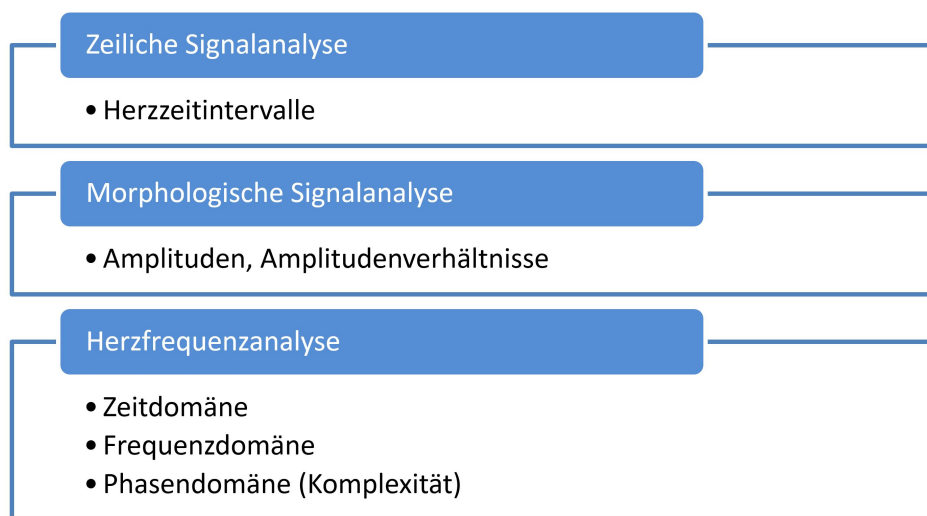
Internationale Standards zur Charakterisierung der HRV wurden in der Erwachsenenkardiologie geprägt und können auf die Analyse fetaler HRV adaptiert werden [Grimm u. a., 2003].

### 2.3.2 HRV-Analyse

Im Folgenden soll kurz auf die Parameter der HRV-Analyse eingegangen werden. Grundsätzlich lässt sich die Magnetokardiographie(MKG)-Analyse in die zeitliche und morphologische Signalanalyse sowie die Herzfrequenzanalyse unterteilen (siehe Abbildung 3).

Die zeitliche und morphologische Signalanalyse betrachtet den Ablauf einer Herzaktion. Sie beschreibt Herzzeitintervalle sowie Amplituden der einzelnen Wellen und Zacken, bzw. deren Verhältnisse zueinander. Ihr Haupteinsatzgebiet liegt in der Identifikation und Charakterisierung von Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien. Die Analyse von Morphologie und Herzzeitintervallen mittels fetaler Magnetokardiographie ist häufig jedoch nur für den QRS-Komplex möglich, da besonders in der Frühschwangerschaft P- und T-Welle im Rauschen verborgen sind [Weir u. a., 1993; Quinn u. a., 1994; Dunajski u. Peters, 1995; Wang u. a., 1995; Zhuralev u. a., 1995].

Die Herzfrequenzanalyse betrachtet die zeitliche Verteilung mehrerer Herzaktionen. Hierbei lassen sich die Parameter der Zeitdomäne von denen der Frequenzdomäne und der Phasendomäne abgrenzen.



**Abbildung 3:** Prinzipielle Analysemöglichkeiten des Magnetokardiogramms

Da sich die vorliegende Arbeit der Herzfrequenzanalyse bedient, wird diese im Folgenden näher dargestellt.

#### Parameter der Zeitdomäne

Die Zeitdomäne betrachtet vornehmlich die Herzfrequenz bzw. das Schlag-zu-Schlag-Intervall (NN-Intervall). Als NN-Intervall ist dabei der zeitliche Abstand zwischen 2 benachbarten QRS-Komplexen definiert, deren Ursprung im Sinusknoten liegt [TaskForce, 1996].

Mittels statistischer Analyse lassen sich Streumaße dieser Intervalle als Maß der Variabilität berechnen (siehe Tabelle 1) [van Leeuwen u. a., 1995].

**Tabelle 1:** HRV-Parameter der Zeitdomäne

HRV-Parameter	Beschreibung
Herzrate (HR)	<p>Die Parameter der Herzrate charakterisieren die Herzfrequenz aus unterschiedlichen statistischen Gesichtspunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>mean HR</b> = Mittelwert der Herzfrequenz</li> <li>■ <b>median HR</b> = Median der Herzfrequenz</li> <li>■ <b>base10, base20, base30</b> = 10 %, 20 % und 30 % Perzentile der Herzfrequenzen der aufgezeichneten Herzfrequenzzeitreihe; beschreibt die basale Herzrate des Herzfrequenzmusters</li> <li>■ <b>act_amp20</b> = Perzentilabstand zwischen der 95. und der 20. Perzentile der Herzfrequenz; reflektiert die Schwankungsbreite der Herzschlagintervalle oberhalb einer approximierten Baseline [Hoyer u. a., 2013b]</li> </ul>
Lageparameter	<p>Die Lageparameter Skewness und Kurtosis beschreiben die Herzfrequenzverteilungsdichte und werden zur Untersuchung von Akzelerations- und Dezelerationseinflüssen bestimmt [Kowalski, 2014a].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Skewness</b> = Schiefe der Verteilungsdichte der Herzfrequenz</li> <li>■ <b>Kurtosis</b> = Wölbung der Verteilungsdichte der Herzfrequenz</li> </ul>

pNN5 pNN10 pNN20	<p>prozentualer Anteil an konsekutiven Herzschlagintervalldifferenzen &gt; 5, 10, 20 ms bezogen auf alle Herzschlagintervalle</p> <p>Diese Parameter sind als Variationen des durch die Task Force Guidelines definierten Parameters pNN5 zu betrachten. pNN5 stellt die niedrigere Schwankungsbreite fetaler Herzschlagintervalle im Vergleich zum pNN5 der Erwachsenenherzfrequenzanalyse dar. Alle diese Parameter sind der short-term-Variabilität nach Task Force Guidelines zuzurechnen und stellen ein Maß für die vagale Rhythmik dar [TaskForce, 1996; Hoyer u. a., 2013b].</p>
rMSSD	<p>quadratischer Mittelwert aufeinanderfolgender Herzschlagintervall-differenzen</p> <p>Auch die rMSSD ist zu den Maßen der short-term Variabilität zu zählen, kann schnell vermittelte Rhythmen gut abbilden und wird als parasympathisch vermittelt interpretiert [TaskForce, 1996].</p>
SDNN	<p>Standardabweichung aller Herzschlagintervalle</p> <p>Die SDNN ist ein Maß der Gesamtvariabilität der Herzzeitreihe. Da langsamere Rhythmen mit höheren Amplituden starken Einfluss auf die SDNN haben, erlaubt sie eine Beurteilung sympathischer autonomer Aktivität. Auch respiratorische Sinusarrhythmien beeinflussen diesen Parameter, wodurch er ebenso eine Abhängigkeit von vagaler Aktivität aufweist. Aufgrund einer Beeinflussung von der Aufzeichnungsdauer der Herzzeitreihe, ist ein Vergleich zwischen Messungen unterschiedlicher Länge unangebracht [TaskForce, 1996].</p>

### Parameter der Frequenzdomäne

Durch statistische Analysen können aus den NN-Intervallen Frequenzspektren ermittelt werden [TaskForce, 1996]. Bestimmte dieser Frequenzbänder wiederum können zur Aktivität des autonomen Nervensystems (ANS) in Bezug gesetzt werden [van Leeuwen u. a., 1995]. Sie bieten also eine Möglichkeit der Einschätzung des Grades der autonomen Modulation [Malik u. Camm, 1993].

Die Frequenzspektren für Erwachsene wurden bereits 1996 durch die Task Force definiert [TaskForce, 1996]. David et al. konnten zeigen, dass die Frequenzspektren bei Feten im Ver-

gleich zu Erwachsenen anders verteilt sind, sodass eine Adaptation der Frequenzspektren für fetale HRV-Beurteilungen resultierte [David u. a., 2007]. Zusätzlich können die Leistungen der einzelnen Frequenzspektren zueinander ins Verhältnis gesetzt werden.

**Tabelle 2:** HRV-Parameter der Frequenzdomäne

		Maternal [TaskForce, 1996]	Fetal [David u. a., 2007]
TP	Total Power	0,003-0,4 Hz	0,02-1,7 Hz
VLF	Very Low Frequency	0,003–0,04 Hz	(0,02)–0,08 Hz
LF	Low Frequency	0,04–0,15 Hz	0,08–0,2 Hz
IMF	Intermediate Frequency	-	0,2-0,4 Hz
HF	High Frequency	0,15–0,4 Hz	0,4–1,7 Hz
VLF/LF		Verhältnis der Bandleistungen VLF und LF	
VLF/HF		Verhältnis der Bandleistungen VLF und HF	
LF/HF		Verhältnis der Bandleistungen LF und HF	

Die „Total Power“ (TP) entspricht der Leistung über das gesamte Frequenzspektrum (HRV-Gesamtleistung). Zur Leistung im Bereich der „high frequency component“ (HF)-Komponente trägt vor allem die vagale autonome Aktivierung (schnelle Rhythmen) bei [Akselrod u. a., 1981; Pomeranz u. a., 1985; Malliani u. a., 1991]. Der „intermediate frequency“ (IMF)-Bereich stellt einen signalarmen Anteil im fetalen Spektrum dar, der auch als „power gap“ bezeichnet wird [David u. a., 2007]. Die Interpretation der „low frequency“ (LF)-Komponente unterliegt kontroversen Einschätzungen, wird aber zumeist als sowohl sympathisch (langsame Rhythmen) als auch vagal beeinflusst betrachtet [TaskForce, 1996; David u. a., 2007]. Die Leistung im „very low frequency“ (VLF)-Bereich koinzidiert mit Langzeitvariabilitäten und wird vor allem durch Akzelerationen beeinflusst [DiPietro u. a., 1996]. Sie wird dabei als eher sympathisch beeinflusst angesehen [David u. a., 2007]. Eine Übersicht der Parameter der Frequenzdomäne, mit zugehöriger definierter Bandbreite, bietet Tabelle 2.

### Parameter der Phasendomäne (Komplexität)

Nichtlineare analytische Techniken legen komplexes zeitliches Verhalten in den Herzschlagintervallzeitreihen fetaler Herzaktionen nahe [Chaffin u. a., 1991; Shono u. a., 1991]. Die dabei entstehenden Komplexitätsparameter weisen eine höhere Sensibilität in Bezug auf die Herzfrequenzvariabilität als Parameter der Zeit- oder Frequenzdomäne in der Untersuchung fetaler kardialer Entwicklung auf [van Leeuwen u. a., 1995]. Dies ist vor allem durch eine geringere Beeinflussung durch Rauschen, einer größeren Robustheit gegenüber Ausreißern

und ihrer Modellunabhängigkeit bedingt [Pincus, 1994].

Das dabei verwendete Maß der Entropie beschreibt die Unordnung der Bestandteile eines Systems. Da das ANS die Herzfrequenz (HR) an die aktuellen Bedürfnisse anpassen muss, unterliegt die HR ständig Änderungen, was eine unregelmäßige NN-Serie mit hoher Entropie zur Folge hat [Sassi u. a., 2015]. Da die Entropie während sympathischer Aktivierung sinkt [Makikallio u. a., 2001], bietet sich prinzipiell ein zusätzlicher Ansatz zur Einschätzung der sympatho-vagalen Balance anhand des fetalen Herzfrequenzmusters [Hoyer u. a., 2013a].

### **2.3.3 Veränderungen der fetalen und maternalen HRV im Schwangerschaftsverlauf**

Das Gestationsalter (GA) hat deutlichen Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität. Bedingt wird dies durch physiologische Vorgänge der Anpassung, des Wachstums und der Reifung im Schwangerschaftsverlauf und betrifft sowohl Veränderungen auf fetaler als auch auf maternalen Seite.

#### **Fetale Veränderungen**

Mit Fortschreiten der Schwangerschaft und damit des fetalen Wachstums und der neurovegetativen Reifung sind verschiedene Veränderungen in der fetalen HRV beschrieben worden:

- Die Herzperiodendauer steigt im Schwangerschaftsverlauf und begleitend hierzu sinkt die mittlere Herzfrequenz von ca. 155 bpm auf 140 bpm [Van Leeuwen u. a., 1996b, 1999; van Leeuwen u. a., 2003; Hoyer u. a., 2009]. Als ursächlich hierfür wird die Reifung der vagalen Innervierung mit zunehmendem fetalen Alter [van Leeuwen, 1997] und die Senkung der sympathischen Aktivität angenommen [Wladimiroff u. J.C., 1972].
- Die Magnetische Feldstärke und damit die Amplitude des QRS-Komplexes steigt (von 1 pT auf bis zu 8 pT) entsprechend der Zunahme der Myokardmasse [Dunajski u. Peters, 1995; Achenbach u. a., 1996; Van Leeuwen u. a., 1996c]. Das Verhältnis der Amplituden von T/QRS zeigt konstant niedrige Werte unabhängig vom fetalen Alter und wird als Marker für fetales Wohlbefinden gehandelt [Van Leeuwen u. a., 1996c].
- Auch die P- und QRS-Dauer steigen mit fortschreitendem GA entsprechend des Größenwachstums des fetalen Herzens an [Zhuralev u. a., 1995; Quinn u. a., 1994; Achenbach u. a., 1996; Van Leeuwen u. a., 1996c, 2001; Grimm u. a., 2003].
- Desweiteren ist eine Steigerung der Parameter der Zeitdomäne als Ausdruck gesteigerter Variabilität mit steigendem GA zu beobachten [Van Leeuwen u. a., 1999]. Die



Zunahme der Variabilität (z.B. SDNN, rMSSD) betrifft sowohl die lang- als auch die kurzfristige Variabilität [Pillai u. James, 1990; Ribbert u. a., 1991; Van Leeuwen u. a., 1996b; Nijhuis u. a., 1998; Van Leeuwen u. a., 1999; van Leeuwen u. a., 2003; Nijhuis u. a., 1998; DiPietro u. a., 2006].

- Es kommt zur Zunahme der Komplexitätsparameter im Schwangerschaftsverlauf [Karin u. a., 1993; van Leeuwen u. a., 1995; Hoyer u. a., 2014].
- Das Verhältnis LF/HF steigt mit dem GA als Marker für koordinierte fetale kardiale Aktivität und Reifung des ANS [Karin u. a., 1993; Van Leeuwen u. a., 1996a].
- Das intermittierende Auftreten einer respiratorischen Sinusarrhythmie ist ab der 20. SSW [van Leeuwen, 1997] und vor allem im dritten Trimenon [Schneider, 2007] möglich. Eine Oszillation der QRS-Amplitude mit einer Frequenz um ca. 0,7 Hz (entspricht einer Zunahme der Leistung im Frequenzband um 0,7 Hz mit steigendem GA) erfolgt synchron zu dieser Herzfrequenzmodulation. Ursächlich hierfür ist das Einsetzen intermittierender Atembewegungen des Feten ab der 20. SSW und die damit verbundene Änderung in Lage und Orientierung des fetalen Herzens sowie dessen Füllungsverhalten [van Leeuwen, 1997], siehe auch Abschnitt 2.3.4.
- V-förmige Dezelerationen vor der 25. SSW und Sinusbradykardien treten als physiologische Unreifezeichen des Schrittmachers auf [Schneider, 2007]. Längere Akzelerationen bestehen vor allem ab der 30. SSW [Hoyer u. a., 2009].

### **Maternale Veränderungen**

Während der Schwangerschaft kommt es zu physiologischen Veränderungen des mütterlichen Organismus. Auch das Herz-Kreislauf-System der Mutter unterliegt dabei Anpassungsvorgängen, die sich auf Herzfrequenz und maternale HRV auswirken. So zeigt sich z.B. ein Anstieg der Herzfrequenz im Schwangerschaftsverlauf [Clapp, 1985; Clapp u. a., 1988; Clapp u. Capeless, 1997; Stein u. a., 1999; Thornburg u. a., 2000; Volman u. a., 2007; Moertl u. a., 2009; Flo u. a., 2010].

Kuo et al. berichten über eine biphasische autonome Veränderung im Schwangerschaftsverlauf [Kuo u. a., 2000]. Sie beschreiben einen Wechsel vom Überwiegen der vagalen Einflüsse im ersten Trimenon (siehe auch [D'Silva u. a., 2014]) zu vorherrschender sympathischer Modulation im dritten Trimenon. Damit einhergehend konnte eine Abnahme der Standardabweichung (SD), der Koeffizienten der Variation der RR-Intervalle, sowie der TP mit fortschreitendem Schwangerschaftsalter festgestellt werden [Ekholm u. Erkkola, 1996; Kuo

u. a., 2000]. Auch eine Reduktion der rMSSD [Pena u. a., 2011] und ein Abfall der Entropie als Komplexitätsparameter [Baumert u. a., 2012] sind bereits gezeigt worden. Die Parameter der Frequenzdomäne scheinen weitgehend unbeeinflusst zu sein [Chamchad u. a., 2007].

Pathophysiologisch scheinen diese Veränderungen auf einen zentral erhöhten Sympathikotonus bei peripher gesteigerter sympathischer Sensibilität und gleichzeitig erniedrigter peripherer ACh-Sensitivität zu beruhen [Brooks u. a., 1997; Greenwood u. a., 2001].

Insgesamt ergibt sich der Eindruck einer sinkenden maternalen HRV mit fortschreitendem Gestationsalter. Das maternale Alter scheint dabei keinen Einfluss auf die HRV zu haben [Antonazzo u. a., 2004]. Die maternale Körperposition hingegen ist ein umstrittener Einflussfaktor. Während Speranza et al. keine Abhängigkeit von Lagemanövern ausmachen konnten [Speranza u. a., 1998], beschreiben Kuo et al. höhere vagale und niedrigere sympathische Modulation in linker oder rechter Seitenlage [Kuo u. a., 2000]. Dies erklärt sich aus der Tatsache, dass mit fortschreitendem Gestationsalter und zunehmendem Uterusvolumen und -gewicht eine aortocavale Kompression den venösen Rückstrom zum Herzen einschränkt und infolgedessen die autonome Regulation zugunsten sympathischer Einflüsse verschoben wird.

Erwähnenswerter Weise findet sich eine verringerte HRV bei anamnestisch berichteter Angststörung bei Schwangeren [Braeken u. a., 2013]. Eine Erniedrigung der HF bei steigendem Verhältnis von LF zu HF zeigt sich bei Schwangeren während psychosozialen Stress [Klinkenberg u. a., 2009].

### **2.3.4 Einflussfaktoren auf die fetale HRV**

Nicht nur das Schwangerschaftsalter, sondern viele andere Faktoren vermögen die fetale Herzaktion zu beeinflussen. Mit Fortschreiten der Erforschung fetaler Herzfrequenzmuster sind in den letzten Jahrzehnten immer mehr solcher Einflüsse postuliert worden.

#### **Fetale Aktivitätszustände: Bewegung, Atmung, Verhalten, States**

Fetale Verhaltenszustände wurden als „fetal behavioural states“ von Nijhuis et al. 1982 definiert [Nijhuis u. a., 1982]. Die ursprüngliche Unterscheidung der States 1F bis 4F gründete sich auf die Beobachtung fetaler Augen- und Körperbewegungen bei gleichzeitiger Aufzeichnung fetaler Herzfrequenzmuster. Fetale Herzfrequenzmuster (FHRP – „fetal heart rate pattern“) können dabei den fetalen Verhaltenszuständen zugeordnet werden [Merz u. Bahlmann, 2002]. Eine Übersicht der Charakteristika der einzelnen States mit zugeordneten FRHP findet sich in Tabelle 3.

**Tabelle 3:** Charakteristika der fetalen Verhaltenszustände 1F bis 4F [Lange u. a., 2009; Nijhuis u. a., 1982]

	Bewegungen	Herz-Frequenz-Muster
1F quiet sleep ruhiger Schlaf	<i>Körper:</i> Stille, zufällige Unterbrechungen durch Startles <i>Atembewegung:</i> regelmäßig <i>Mundbewegung:</i> regelmäßig <i>Augenbewegung:</i> keine	FHRP A stabil, geringe Oszillationsbreite; einzelne Akzelerationen, streng an Bewegung gekoppelt
2F active sleep aktiver Schlaf	<i>Körper:</i> periodisch, regelmäßige Körpermassenbewegungen (Streckung und Retroflexion), Arm-, Beinbewegungen) <i>Atembewegung:</i> unregelmäßig <i>Mundbewegung:</i> unregelmäßig <i>Augenbewegung:</i> kontinuierlich	FHRP B breitere Oszillationsbreite als 1F; Akzeleration bei Bewegung
3F quiet awake ruhiges Wachsein	<i>Körper:</i> keine Körpermassenbewegungen <i>Atembewegung:</i> fraglich <i>Mundbewegung:</i> unregelmäßig <i>Augenbewegung:</i> kontinuierlich	FHRP C stabil, weitere Oszillationsbreite als 1F, keine Akzelerationen
4F active awake aktives Wachsein	<i>Körper:</i> kraftvoll, kontinuierliche Aktivität, Rotationen <i>Atembewegung:</i> unregelmäßig <i>Mundbewegung:</i> unregelmäßig <i>Augenbewegung:</i> kontinuierlich	FHRP D instabil, große und langanhaltende Akzelerationen tw. Übergang in Tachykardie

Einfluss auf das fetale Verhalten haben unter anderem Tageszeit, Nahrungsaufnahme, Rauchen und das Schwangerschaftsalter [Merz u. Bahlmann, 2002]. Pathologische Verhaltensänderungen wurden bei fetaler Wachstumsretardierung (IUGR) [Bekedam u. a., 1985; van Vliet u. a., 1985; Arduini u. a., 1992], maternalem Diabetes mellitus [Mulder u. a., 1987], Antiepileptika- [van Geijn u. a., 1986], Cocain- [Hume u. a., 1989], Methadon- [Archie u. a., 1989] oder Corticosteroid-Einnahme der Mutter [Mulder u. a., 1994, 1997] berichtet. Fetale Bewegungen treten bereits im ersten Trimenon auf [Reinold, 1971]. Die Mehrheit aller fetalen Bewegungsmuster sind bereits in der 14. SSW vorhanden, allerdings nimmt die Dauer von Bewegungspausen mit zunehmendem GA zu [Merz u. Bahlmann, 2002]. Fetale

Atembewegungen wurden erstmals 1888 von Ahlfeld beschrieben [Ahlfeld, 1888]. Sie sind mit moderner Ultraschalltechnologie bereits ab der 11. SSW darstellbar [Merz u. Bahlmann, 2002] und es zeigt sich auch hier eine Abhängigkeit des Auftretens von verschiedenen Einflussfaktoren: postprandialer Anstieg [de Vries u. a., 1987], Anstieg nach maternaler Glucoseaufnahme [Nijhuis u. a., 1986], erniedrigte Inzidenz durch Rauchen, gehäuftes Ausbleiben [van Vliet u. a., 1985] und regelmäßige Ausprägung [Nijhuis u. a., 1983; Timor-Tritsch u. a., 1980] während fetaler Ruhephasen und auch Phasen ohne Atembewegungen mit steigendem GA. Weiterführend sind fetale Mund- und Augenbewegungen in Abhängigkeit von Schwangerschaftsalter und anderen Einflussfaktoren sowie fetaler Schluckauf beschrieben worden. Atem- sowie Mund-/Saugbewegungen können dabei sinusoidale Herzfrequenzmuster (Sinusarrhythmie) hervorrufen [Davidson u. a., 1992; Wakai u. a., 1993; Merz u. Bahlmann, 2002], siehe auch Abschnitt 2.3.3.

### **Externe Einflüsse**

Mütterliche diätetische Veränderungen [Gustafson u. a., 2013] sowie mütterliche sportliche Aktivität während der Schwangerschaft [Gustafson u. a., 2012; May u. a., 2012; Van Leeuwen u. a., 2014; May u. a., 2016] konnten in Verbindung zu veränderten HRV-Charakteristika von Feten gebracht werden. Teils waren dabei auch postnatal anhaltende Effekte zu beobachten [May u. a., 2014].

### **Pathologische Zustände**

Abweichungen vom physiologischen Schwangerschaftsverlauf können sich auch in Veränderungen der fetalen HRV widerspiegeln. So zeigten Feten bei Risikoschwangerschaft (maternaler Rheumatoider Arthritis) eine niedrigere kurzfristige Herzfrequenzvariabilität [Levine u. a., 1996]. Änderungen der Komplexitätsparameter konnten bei Gestose, IUGR, HELLP, Azidose, Hypoxie und fetalem Distress [Maulik u. a., 1983; Pincus u. Viscarello, 1992; van Leeuwen u. a., 1995; Van Leeuwen u. a., 1996b, 1999] nachgewiesen werden. Eine Verbreiterung des QRS-Komplexes tritt bei Myokardhypertrophie z.B. bei chronischer fetaler Anämie (Rh-Inkompatibilität, fetale kardiale Missbildungen) [Pardi u. a., 1986] auf. Eine Reduktion der QRS-Dauer hingegen liegt bei IUGR vor [Schneider, 2007].

## 2.4 Monitoring der fetalen Herzfrequenz mit fetaler Magnetokardiographie

### 2.4.1 Biomagnetische Grundlagen

Biomagnetismus bezeichnet die von Lebewesen erzeugten elektro-magnetischen Felder. Ursächlich für ihre Entstehung sind elektrische Ströme infolge von Ionenbewegungen über zellulären Membranen [Williamson u. Kaufman, 1981]. Er ist nicht nur ein Naturphänomen, sondern kann auch für medizinische Diagnostik genutzt werden [Spektrum, 2014]. Neben der Magnetoencephalographie (MEG) stellt die Magnetokardiographie (MKG) eine Hauptanwendung der Messung dieser biomagnetischen Felder dar. Die dabei interessierenden magnetischen Felder sind extrem klein. Verglichen mit dem Erdmagnetfeld ( $50 \mu\text{T}$ ) ist das Magnetfeld des fetalen Herzens (ca.  $5 \text{ pT}$  [Lewis, 2003]) eine Million mal schwächer [Peters u. a., 2001]. Um Amplituden solch geringer magnetischer Flussstärke aufzeichnen zu können, werden als Biomagnetometer hochsensitive Sensoren sogenannte SQUIDs („Superconducting Quantum Interference Devices“) verwendet. Diese erzeugen in Anwesenheit magnetischer Felder elektrische Spannung. Um die supraleitenden Eigenschaften dieser Quanteninterferenzeinheiten zu nutzen, werden sie in einem Kryostat in flüssigem Helium bei  $-269^\circ\text{C}$  gekühlt [Nowak, 2007]. Dieser wiederum befindet sich in einem isolierenden Dewar-Gefäß, was die gleichzeitige Aufbewahrung und Positionierung der Sensoren während einer Messung erlaubt [Rudolph, 2012].

Ein Problem stellt neben dem Erdmagnetfeld auch das magnetische Rauschen der Umwelt dar, das hauptsächlich durch Hochspannungsleitungen, Verkehr und Vibrationen verursacht wird [Nowak, 2007]. Für die Minimierung solcher Störfaktoren findet die Aufzeichnung in einem magnetisch abgeschirmten Raum statt und das Dewar-Gefäß mit beinhalteten Sensoren wird möglichst dicht, aber noch ohne direkten Kontakt, über dem maternalen Abdomen platziert [Lewis, 2003].

### 2.4.2 Anwendung

Bereits 1974 gelangen Kariniemi et al. erstmals die erfolgreiche Ableitung eines fetalen MKG (fMKG) [Kariniemi u. a., 1974]. Diese basiert auf der Aufzeichnung der durch die elektrische Aktivität des kardialen Erregungsleitungssystems erzeugten magnetischen Felder [Lewis, 2003].

Da die Ausbreitung magnetischer Felder im Gegensatz zu elektrischen Feldern weitaus störungsfreier erfolgt, ist das fMKG als magnetisches Pendant zum fetalen EKG früher und eindeutiger als dieses im Schwangerschaftsverlauf ableitbar [van Leeuwen u. a., 1995; Le-

wis, 2003]. Die Zuverlässigkeit des fMKG erreicht dabei annähernd 100 % [Peters u. a., 2001]. Reproduzierbare fMKG-Registrierungen sind ab der 20. SSW möglich [Menéndez u. a., 1998]. Die aufgenommenen Signale ähneln dem des Elektrokardiogramms und sind entsprechend interpretierbar. Damit ist das Messergebnis für jeden in der Elektrokardiographie geschulten Mediziner sofort zugänglich und Standardverfahren in der EKG-Analyse sind weiterhin anwendbar [Schiermeier u. a., 2005]. Zudem bietet diese nichtinvasive und berührungsfreie Untersuchungsmethode ohne Energieeintrag bedingt durch eine hohe zeitliche Auflösung [van Leeuwen u. a., 1995] Zugang zu einer erweiterten Analyse fetaler Herzaktivität im Vergleich zur standardmäßigen Kardiotocographie (CTG) [Schiermeier u. a., 2007].

So eröffnen sich mit der fetalen Magnetokardiographie neue Möglichkeiten kardiale Erregungsleitung, fetale Arrhythmien, Wachstum, Entwicklung des autonomen Nervensystems und Distress beim Feten zu beurteilen [van Leeuwen, 1997]. Es kann zur Untersuchung der Signalmorphologie, der Herzzeitintervalle, der Herzfrequenzvariabilität, sowie kardialer Magnetfelder eingesetzt werden [Schiermeier u. a., 2005]. Trotz der sich bietenden Chancen für die pränatale Überwachung ist die fetale Magnetokardiographie, bisweilen auch wegen ihres hohen technischen Aufwands, bisher keine klinische Routine.

### 3 Zielstellung

Ziel der Arbeit ist die Ermittlung von Kopplungen zwischen maternalem und fetalem autonomen Tonus. Diese werden anhand der maternofetalen Korrelationen von HRV-Parametern in Abhängigkeit von Schwangerschaftsalter und fetalem Verhaltenszustand, sowie mütterlichem Empfinden, deren Schlaf und Liegeposition, als auch der Tageszeit untersucht. Dabei wird ein Satz wesentlicher HRV-Parameter nach statistischen und physiologischen Aspekten herausgearbeitet.

Aufgrund der engen Verknüpfung des fetalem und mütterlichen Organismus und der in der Einleitung geschilderten denkbaren Interaktionsmechanismen, ist davon auszugehen, dass zwischen der mütterlichen und fetalen autonomen Regulation Kopplungsbeziehungen bestehen. Da die autonome Regulation sowohl der Mutter als auch des Kindes mittels der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse zeitgleich zugänglich sind, ist zu erwarten, dass sich diese Kopplungsphänomene mit der hier vorgestellten Technologie erkennen lassen.

Aufgrund der angestellten Vorüberlegungen werden folgende Zusammenhänge erwartet:

- Es besteht eine nachweisbare Kopplung zwischen maternaler und fetaler autonomer Aktivität.

Die fetale HRV ist abhängig vom Gestationsalter und fetalem Verhaltenszustand. Unter Berücksichtigung der in der Einleitung dargestellten möglichen Einflussfaktoren muss eine Dynamik der erwarteten Kopplungsphänomene angenommen werden, die sich an diesen Abhängigkeiten orientiert:

- Das Schwangerschaftsalter hat einen Einfluss auf die maternal-fetale Kopplung der HRV.
- Der fetale Verhaltenszustand beeinflusst die maternal-fetale Kopplung.
- Messungen, in denen die Mutter zeitweise geschlafen hat, zeigen verändertes Kopplungsverhalten.
- Die Kopplung zwischen maternaler und fetaler HRV ist beeinflusst durch die Liegeposition (Rückenlage, linke Seitenlage, rechte Seitenlage) der Mutter.
- Die Tageszeit beeinflusst die Kopplung der HRV zwischen Mutter und Fet.

Darüber hinaus erfolgt die standardisierte Einschätzung psychologischer Phänomene der Schwangeren mittels Fragebogen. Hierdurch wird eine Einschätzung hinsichtlich des selbstberichteten Empfindens von Angst, Depressivität und Stress möglich. Erwartet werden folgende Verknüpfungen:

- Das subjektive Empfinden der Mutter weist eine Verbindung zum maternalen autonomen Tonus, repräsentiert durch die HRV, auf.
- Das subjektive Empfinden der Mutter steht mit den fetalen HRV-Parametern in Verbindung.



## 4 Material & Methoden

### 4.1 Studienpopulation

Da die gesunde Normalschwangerschaft Ziel der Untersuchung darstellen soll, wurden folgende Ausschlusskriterien berücksichtigt, um eine annähernde Normalpopulation abzubilden:

maternale Ausschlusskriterien

- Probandin jünger als 18 Jahre
- Mehrlingsschwangerschaft
- Einnahme von herzwirksamen Medikamenten
- Diabetes mellitus oder Gestationsdiabetes
- Probandin mit relevanter Wehentätigkeit oder unter Geburt
- Exposition zu Steroiden innerhalb der letzten sieben Tage vor dem Untersuchungszeitpunkt [Schneider u. a., 2010]

fetale Ausschlusskriterien

- Fetale Arrhythmie
- Fehlbildung von Herz oder Gehirn
- Chromosomale Aberrationen
- Auffälligkeiten im CTG
- Auffälligkeiten in der Doppler-Untersuchung
- Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)
- Drohende Frühgeburt

Eingeschlossen werden konnten anhand o.g. Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 141 Probandinnen. 56 Datensätze (39,7 %) stammen aus Einzelmessungen einer Probandin zu einem beliebigen Zeitpunkt der Schwangerschaft. Mehrfachmessungen betreffen im Studienkollektiv insgesamt 85 Teilnehmerinnen (60,3 %). Diese Probandinnen nahmen an 2 bis

8 Messterminen im Verlauf der Schwangerschaft teil. Insgesamt ergeben sich so analysierbare Daten von 315 Untersuchungen. Weitere detaillierte Angaben zur Studiengruppe werden unter 5.1 gemacht. Die 141 eingeschlossenen schwangeren Probandinnen gaben, nach Aufklärung, ihre schriftliche Einverständnis zur Datenerhebung und Auswertung. Das Konzept des Projektes wurde durch die zuständige Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena geprüft und freigegeben.

## **4.2 Datenaquisition**

### **4.2.1 Messtechnik**

Zur biomagnetischen Datengewinnung wurde das AtB Argos 200 Magnetokardiografie-System im Biomagnetischen Zentrum (Klinik für Neurologie) des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena genutzt. Es verfügt über 195 Magnetometerkanäle eingebettet in einem Helium-gekühlten Kryostaten. Dieser wiederum ist in einer im Raum beweglichen Konstruktion über einer in zwei Ebenen verschieblichen Patientenliege angebracht. Das gesamte Messsystem ist in einer magnetisch abgeschirmten Messkammer (AK3b, Vakuumschmelze Hanau, Deutschland) installiert. Die Aufzeichnung erfolgt nach entsprechender Aufwärmzeit und Kalibrierung im Vorfeld jeder Messung mit einer Samplingrate von 1024 Hz. Die Daten wurden digital abgelegt und einer Messnummer zugeordnet. Das System verfügt zusätzlich über ein video- und audiobasiertes System für Kommunikation und Überwachung der Probandin während der Messung.

### **4.2.2 DASS 42-G**

Der im Jahre 1995 von Lovibond und Lovibond publizierte DASS ist ein self-report-Fragebogen und wurde von Essau in die Deutsche Sprache übersetzt (DASS 42-G). Entwickelt an außer-klinischen Stichproben ist er für die Anwendung an normalen Erwachsenen geeignet [Psychology Foundation, 2014] und lizenzfrei verwendbar (public domain) [DGSS, 2011]. Der Fragebogen beinhaltet subjektive Symptome der drei Kategorien Depression, Angst und Stress und gibt als Bezugszeitraum die vorausgegangene Woche vor [Mc Dowell, 2006]. In 42 Fragen werden je Kategorie 14 Aussagen abgefragt, wobei die Probandin zwischen 0 = „Traf gar nicht auf mich zu“ und 3 = „Traf sehr stark auf mich zu, oder die meiste Zeit“ auswählen kann. Mittels eines Auswertungsschlüssels können anschließend die Punktwerte den einzelnen Kategorien zugeordnet und summiert werden. Die Summe wiederum wird mittels cut-off-Werten in einem „severity-rating index“ einer verbalen Skala von 5 Schweregraden („Normal“ bis „Extrem Schwer“) zugeordnet [Lovibond u. Lovibond, 1995].

Dabei weist der Fragebogen eine hohe Konstrukt-Validität [Lovibond u. Lovibond, 1995; Brown u. a., 1997; Antony u. a., 1998; Clara u. a., 2001; Crawford u. Henry, 2003] auf und die Reliabilität aller drei Skalen ist als exzellent eingestuft worden [Crawford u. Henry, 2003]. Zudem ist der DASS-Fragebogen in der Lage, sowohl den momentanen Zustand als auch den Wechsel im Zustand über die Zeit zu messen [Mc Dowell, 2006]. In den Messungen mit Berücksichtigung der subjektiven Situation der Mutter wurde der Fragebogen jeweils zu jedem Termin vor Beginn des Ultraschalls durch die Probandin ausgefüllt.

### 4.3 Untersuchungsablauf

Während des Ersttermins wurden zunächst die Ein-/Ausschlusskriterien überprüft. Es erfolgte die ausführliche Aufklärung zu Messablauf und bei vorliegendem Einverständnis die Unterzeichnung von Probandeninformation und Einverständniserklärung (siehe 9. Anhang). Die Grunddaten der Probandin wurden standardisiert mittels Case Report Form (CRF) (siehe 9. Anhang) aufgenommen und in einer Datenbank abgelegt.

Nach Erfassen der Daten zum Messtermin im CRF und Ablegen aller magnetischer Objekte und Bekleidungsbestandteile, erfolgte eine orientierende, transabdominale Ultraschalluntersuchung. Hier wurde die fetale Lage festgestellt, die fetale Herzaktion auf grobe Auffälligkeiten überprüft und die entsprechenden CRF-Parameter erhoben. Sechs gereinigte und mit Elektrodenpaste versehene Elektroden wurden zur Aufzeichnung des maternalen EKGs während der Messung auf dem mütterlichen Dekolleté und Nacken angebracht. Nach Abschluss der Vorbereitungen wurde die Patientin auf der Patientenliege der Messvorrichtung in Rückenlage oder auf Wunsch in linker oder rechter Halbseitenlage unter optionalem Einsatz zusätzlicher Lagerungshilfen gelagert. Anschließend erfolgte die Positionierung des Kryostaten kontaktfrei über dem maternalen Abdomen nahe der zuvor im Ultraschall bestimmten fetalen Herzposition (siehe Abbildung 4), denn die vorherige Bestimmung der fetalen Herzlokalisierung erhöht die Detektionsrate von 50 auf bis zu 100 % [Sturm u. a., 2004]. Nach Anschluss der Elektroden des mütterlichen EKGs, Schließen der Messkammertüren und Überprüfen der Überwachungsvorrichtungen (Monitor, Gegensprechanlage), wurde die Signalqualität überprüft. Zeigten sich keine ausreichend vom maternalen Signal differenzierbaren fetalen Peaks, erfolgte eine Nachjustierung der Messvorrichtung zum Erreichen einer zufriedenstellenden Signalqualität. Hiernach wurde die Aufzeichnung gestartet.

Nach Ablauf der Aufzeichnungsdauer und Speichern des Datensatzes wurde die Messkammer geöffnet, die Elektroden dekonnektiert und das Messsystem in seine Ausgangsstellung zurückgeführt. Die Probandin wurde nach jeder Messung zu Auffälligkeiten und etwaigem Einschlafen während der Messung befragt und hiernach die Dokumentation im CRF ver-

vollständig und in eine Datenbank übernommen. Ein etwaiger Folgetermin wurde vereinbart und der Messtermin beendet.

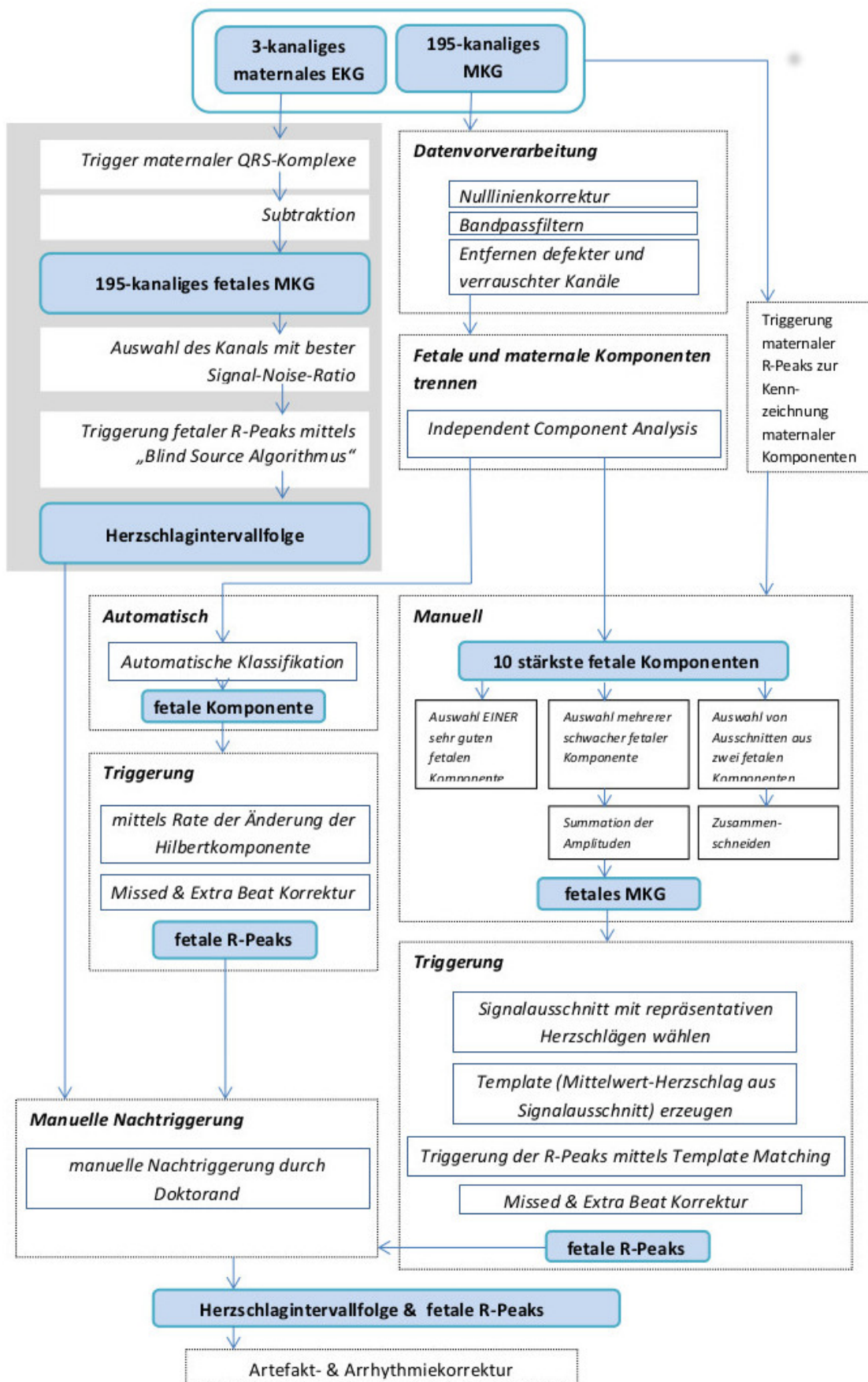


**Abbildung 4:** Vorbereitete Messvorrichtung und deren Positionierung an zur Untersuchung gelagerter Probandin

## 4.4 Datenanalyse

### 4.4.1 Ermittlung fetaler Herzschlagintervallfolgen

Um aus den aufgezeichneten Rohdaten die für die HRV-Analyse benötigte fetale Herzschlagintervallfolge zu erhalten, ist eine Datenverarbeitung notwendig. Dies erfolgte mit den der Arbeitsgruppe eigenen Programmen mittels der Software Matlab. Einen Überblick über die dabei ablaufenden Prozesse gibt Abbildung 5. Ausgangspunkt ist das zu jedem Datensatz zugehörige 3-kanalige maternale EKG sowie ein 195-kanaliges MKG, welches maternale und fetale Herzaktionen enthält. Zunächst müssen die fetalen Herzschläge aus dem Rohsignal extrahiert werden. Aktuell wird diese Trennung fetaler und maternaler Signalkomponenten nach Datenvorverarbeitung mittels Nulllinienkorrektur, Bandpassfiltern und Entfernung defekter oder verrauschter Kanäle über eine „Independent Component Analysis“ realisiert. Dies ist zum einen automatisch möglich und resultiert in der Ausgabe des fetalen MKGs. Sollte dies aufgrund der Signalcharakteristik nicht möglich sein, besteht auch die Option



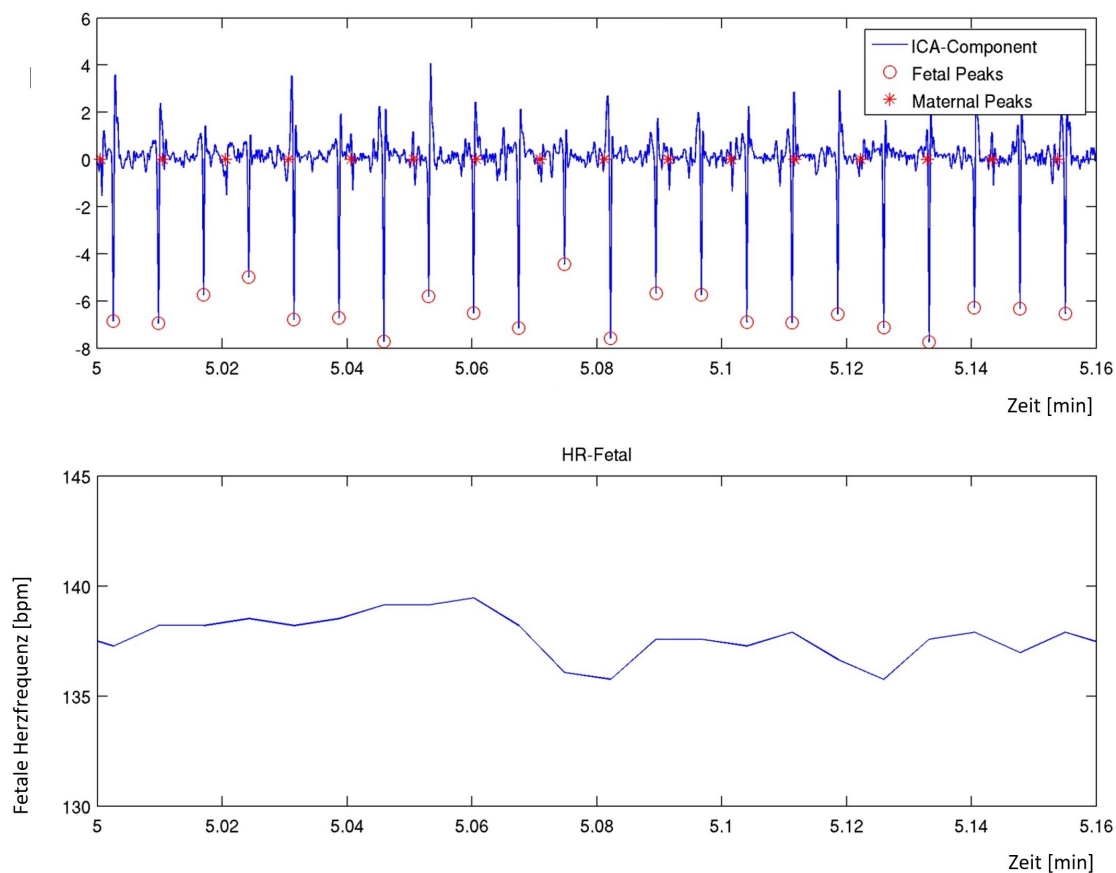
**Abbildung 5:** Datenverarbeitung zur Ermittlung fetaler Herzschlagintervallfolgen, adaptiert nach [Schmidt, 2014]

einer manuellen Komponentenauswahl für die Analyse. Diese muss aus einer Vorauswahl der 10 stärksten Komponenten getroffen werden. Dies ist zum Beispiel zielführend, wenn nur eine eindeutig qualitativ hochwertige Komponente identifiziert werden kann. Auch bei Vorliegen mehrerer jedoch schwacher fetaler Komponenten kann durch anschließende Summation dieser ein besser auswertbares Signal erreicht werden. Sollte durch Lagewechsel des Feten innerhalb des Aufzeichnungszeitraums ein gutes Signal in einer Komponente abbrechen und in einer anderen zeitgleich auftauchen, wird hier auch das Zusammenschneiden zweier guter, aber zu unterschiedlichen Aufzeichnungszeitpunkten relevanter Komponenten ermöglicht. Sowohl am Ende der automatischen als auch durch manuelle Auswahl initiierten Analyse steht ein fetales MKG-Signal.

Im nächsten Schritt müssen nun die fetalen Herzaktionen, z.B. deren R-Peaks, im fMKG identifiziert und mit Triggern versehen werden, um eine Herzschlagintervallzeitreihe erzeugen zu können. Im Falle der erfolgreichen automatischen Komponentenanalyse erfolgt diese ebenfalls automatisch [Schmidt, 2014]. Auch mittels Template-Matching ist die Triggung möglich. Hier wird ein Signalausschnitt mit repräsentativen Herzschlägen manuell ausgewählt, aus dem das Template für die R-Detektion erzeugt wird. Im Ergebnis beider Wege steht nach Missed und Extra Beats Korrektur das Tachogramm mit seinen Analysemöglichkeiten. Abbildung 6 zeigt einen so analysierten Messdatensatz mit MKG-Signal, fetalen und maternalen Triggern, sowie resultierendem Tachogramm.

Der Vollständigkeit halber sei hier noch die Datenverarbeitung vor Etablierung des beschriebenen Analyseprozesses dargestellt, da in die Auswertung auf diese Art und Weise prozessierte Datensätze eingeschlossen wurden. Im Flussdiagramm aus Abbildung 5 ist dies grau hinterlegt. Vor Einführung von Komponentenanalyse und Templatematching wurden zunächst aus dem maternalen EKG die maternalen QRS-Komplexe getriggert. Für die Detektion wurde bevorzugt das EKG-Signal verwandt, da hier das enthaltene fetale Signal vernachlässigbar klein ist. Sollte allerdings, z.B. aus aufzeichnungstechnischen Gründen, keine oder eine lediglich unvollständige EKG-Signalspur vorhanden sein, konnte auch auf das maternale MKG-Signal zurückgegriffen werden. Diese maternale Triggerliste wurde anschließend vom MKG-Rohsignal subtrahiert, woraus ein 195-kanaliges fetales MKG resultierte. Nach Auswahl des Kanals mit dem besten Signal-Rausch-Verhältnis erfolgte dann die Triggung der fetalen R-Peaks mittels blind source Algorithmus, woraus wiederum eine fetale Herzschlagintervallfolge generiert werden konnte.

Unabhängig von der bis hierhin verwendeten Methode erfolgte die manuelle Nachtriggung der durch die Analysemethoden erhaltenen Herzschlagintervallzeitreihen. Diese entspricht einer visuellen Feinkorrektur und ermöglicht die Entfernung fehldetektierter und das



**Abbildung 6:** Beispiel für fMKG-Signalausschnitt mit markierten maternalen und fetalen Peaks, sowie resultierende fetale Herzfrequenz im Zeitverlauf (Tachogramm)

Hinzufügen fehlender Triggerpunkte. Mit der so vervollständigten fetalen Herzschlagintervallzeitreihe können über 99 % der Herzschläge erkannt werden [Comani u. a., 2004; DiPietroPaolo u. a., 2005].

Für die Berechnung der Herzfrequenzvariabilitätsparameter ist im Anschluss hieran noch eine Artefakt- und Arrhythmiekorrektur notwendig, welche automatisiert erfolgte.

#### 4.4.2 Stateklassifikation

Die Einteilung der fetalen Aktivitäts- bzw. neurovegetativen Verhaltenszustände (States) anhand des fetalen Herzfrequenzmusters erfolgte auf der Grundlage der in der Einleitung beschriebenen Kriterien. Mithilfe der objektiven Kriterien nach Schneider et al. (siehe Tabelle 4) wird diese Klassifizierung erleichtert und ist auch vor der 32. SSW anwendbar. Zur Vereinfachung des Verständnisses werden in dieser Arbeit die Begriffe des Herzfrequenzmusters des ruhigen Schlafes und State 1F, sowie die Bezeichnung des Herzfrequenzmusters des aktiven Schlafes und State 2F synonym verwendet, auch wenn zur exakten Klassifika-

tion der Verhaltenszustände die Bewegungsinformationen während der Untersuchung nicht zur Verfügung standen und nach Nijhuis et al. der Begriff des fetalen States erst jenseits von der 32. SSW definiert ist [Nijhuis u. a., 1982]. Die Einteilung der States erfolgte durch drei unabhängige Mediziner. Es wurden dabei 7-10-Minuten-Abschnitte des jeweiligen konsistenten States ausgewählt. Damit ergibt sich neben dem stateunabhängigen Datensatz der 30-Minuten-Messungen ein 1F- sowie ein 2F-Datensatz. Die fetalen States 3F und 4F wurden nicht untersucht.

**Tabelle 4:** Klassifikation fetaler Herzfrequenzmuster [Schneider u. a., 2008]

FHRP I (Dauer $\geq 3$ min) (1F)	FHRP II (Dauer $\geq 3$ min) (2F)	FHRP III (Dauer $\geq 3$ min) (4F)
<b>Gestationsalter Gruppe 1 (24+1 bis 32+0 SSW)</b>		
Stabile Herzfrequenz (Variation der visuell bestimmten fließenden Basislinie $< 10$ bpm für mind. 3 min)	Instabile fetale Herzfrequenz mit veränderlicher fließender Basislinien-Herzfrequenz, welche 160 bpm nicht übersteigt	
Schmale Schwankungsbreite $< 5$ bpm ausgehend von der fließenden Basislinie	Schwankungsbreite $> 5$ bpm	
	Akzelerationen dürfen 160 bpm übersteigen	
<b>Gestationsalter Gruppe 2 (32+1 bis 41+6 SSW)</b>		
Isolierte Akzeleration $> 15$ bpm für $> 15$ s	Variable Herzfrequenz	Instabile Herzfrequenz mit häufigen lang anhaltenden und großen Akzelerationen
Fließende Basislinie übersteigt nicht 160 bpm	Schwankungsbreite $< 5$ bpm	
	Häufige Akzelerationen ( $> 15$ s für $> 15$ bpm)	Fetale Herzrate darf 160 bpm übersteigen
	Fetale Herzrate darf 160 bpm nur während Akzelerationen übersteigen	Schwankungsbreite $> 10$ bpm

#### 4.4.3 Berechnung der HRV-Parameter

Eine Übersicht über die Berechnungsgrundlage der in der Arbeit verwendeten HRV-Parameter gibt Tabelle 5. Diese Berechnungen beinhalten Parameter der Zeit-, Frequenz- und Phasendomäne, wie in 2.3.2 Einleitung erläutert.



**Tabelle 5:** Analyisierte HRV-Parameter [Kowalski u. Schmidt, 2015]

HRV-Parameter	Berechnungsgrundlage				
Lageparameter: Skewness Kurtosis	Schiefe der Verteilungsdichte der Momentanherzfrequenz Kurtosis der Verteilungsdichte der Momentanherzfrequenzfolge, Maß für Steilheit im Vergleich zu einer Normalverteilung mit identischer Streuung				
Schwankungsbreite: act_amp20 act_amp20_tr	Perzentilabstand zwischen der 95. und der 20. Perzentile der (trendkorrigierten) Momentanherzfrequenz				
Herzrate: meanHR medianHR base10,base20,base30	Mittelwert der Momentanherzfrequenz Median der Momentanherzfrequenz 10 %, 20 %, 30 %-Perzentile der Herzfrequenz				
vagale Parameter: pNN5; pNN10; pNN20; rMSSD  HF	<p>Prozentualer Anteil an konsekutiven Herzschlagintervalldifferenzen &gt;5, 10, 20 ms, bezogen auf alle Herzschlagintervalle</p> <p>Quadratischer Mittelwert aufeinanderfolgender Herzschlagintervalldifferenzen</p> <p>Bandleistung der Herzschlagintervallfolge</p> <table border="1"> <tr> <td>maternal in Hz [TaskForce, 1996]</td> <td>fetal in Hz [David u. a., 2007]</td> </tr> <tr> <td>0,15-0,4</td> <td>0,4-1,7</td> </tr> </table>	maternal in Hz [TaskForce, 1996]	fetal in Hz [David u. a., 2007]	0,15-0,4	0,4-1,7
maternal in Hz [TaskForce, 1996]	fetal in Hz [David u. a., 2007]				
0,15-0,4	0,4-1,7				
Gesamtaktivität: SDNN  LF  HF2 (LF Lipsitz)	<p>Standardabweichung aller Herzschlagintervalle</p> <p>Bandleistung der Herzschlagintervallfolge</p> <table border="1"> <tr> <td>maternal in Hz [TaskForce, 1996]</td> <td>fetal in Hz [David u. a., 2007]</td> </tr> <tr> <td>0,04-0,15</td> <td>0,08-0,2</td> </tr> </table> <p>maternal 0,06 - 0,1 Hz [Lipsitz u. a., 1990]</p>	maternal in Hz [TaskForce, 1996]	fetal in Hz [David u. a., 2007]	0,04-0,15	0,08-0,2
maternal in Hz [TaskForce, 1996]	fetal in Hz [David u. a., 2007]				
0,04-0,15	0,08-0,2				

sympatho-vagale Balance: LFHF	Verhältnis aus der Bandleistung LF und HF	
weitere Leistungsparameter:	Bandleistung der Herzschlagintervallfolge	
	maternal in Hz [TaskForce, 1996]	fetal in Hz [David u. a., 2007]
	TP	0,003-0,4                      0,02-1,7
	VLF	0,003-0,04                      0,02
	IMF	-                                      0,2-0,4
	VLFLF	Verhältnis der Bandleistungen VLF und LF als Maß für die Basislinienschwankung
VLFHF	Verhältnis der Bandleistungen VLF und HF	
Komplexitätsmaß: ATI_scale1-10	Multiscaleentropy Autotransinformation für Coarse Grained Level 1-10	

Neben der auf das gesamte Signal angewandten HRV-Berechnung erfolgten auch Berechnungen an segmentierten Daten. Hierbei wurden zum einen Abschnitte ohne Dezelerationen untersucht. Zum anderen wurden Abschnitte sowohl ohne Akzelerationen als auch ohne Dezelerationen berücksichtigt, die als Grundaktivität bezeichnet werden. Dies bietet neue Erkenntnismöglichkeiten [Kowalski, 2014a] und wurde auf die Daten im State 1F angewandt, da so das für den ruhigen Schlaf im State 1F typische Herzfrequenzmuster genauer analysiert werden kann. Methodisch wurde dabei über das fetale Herzfrequenzmuster ein 3-Minuten-Fenster mit einem 1-Minuten-Shift geschoben. Im Falle des Ausschlusses von Dezelerationen wird die Differenz zwischen medianer Herzrate und minimaler Herzrate in dem jeweiligen Fenster bestimmt. Wenn diese kleiner als 30 bpm ist, wird es beibehalten und hieraus die HRV-Parameter berechnet. In der Betrachtung der Grundaktivität wird das genannte Fenster trendkorrigiert und der Perzentilenabstand zwischen 20. und 95. Perzentile in bpm bestimmt. Das betrachtete Signalfenster wird beibehalten, wenn der bestimmte Abstand kleiner als 10 bpm ist. Diese Grenze passt zu den von Schneider et al. beschriebenen

nen FHRP-Kriterien des ruhigen Schlafes [Schneider u. a., 2008]. Aus diesem werden dann die HRV-Parameter berechnet. Ergebnis der segmentierungsbasierten Analysen ist in beiden Fällen der Mittelwert aller beibehaltenen 3-Minuten-Fenstern [Kowalski, 2014a].

Für die Untersuchungen im fetalen State 1F wurden also für die HRV-Parameter diese insgesamt drei Berechnungsmodi angewandt. So wurde für die maternale HRV und die fetale HRV (stateunabhängig, im State 1F und im State 2F) jeweils ein spezifisches Set HRV-Parameter berechnet. Eine Auflistung der sich ergebenden Parameter auf mütterlicher und kindlicher Seite bietet Tabelle 6.

**Tabelle 6:** Verwendete maternale und fetale HRV-Parameter; im State 1F berechnete Parameter der Grundaktivität (GA) bzw. unter Ausschluss von Dezelerationen (oD)

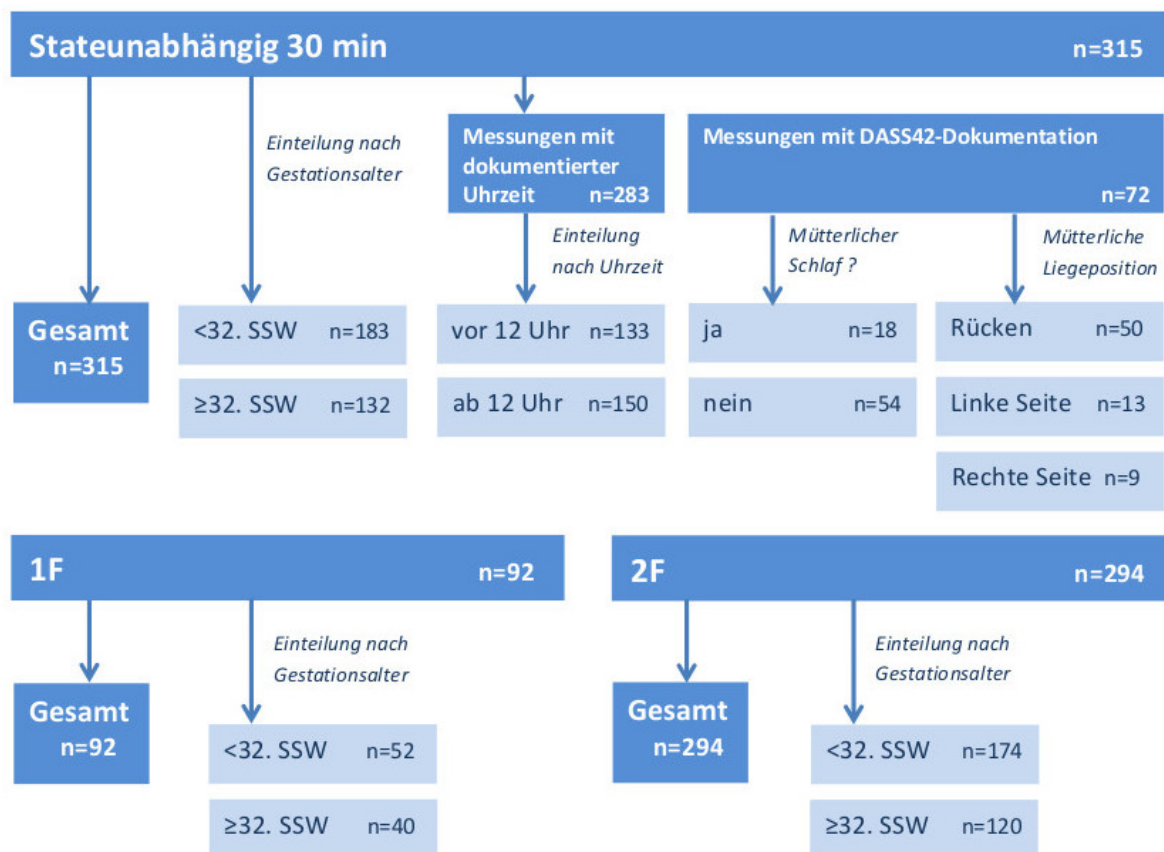
	Berechnete HRV-Parameter	Gesamtzahl
Maternal	Skewness, Kurtosis, TP, VLF, LF, IMF, HF, HF2, LFHF, act_amp20, act_amp20_tr, meanHR, medianHR, base10, base20, base30, rMSSD, SDNN	18
Fetal stateunabhängig	Skewness, Kurtosis, TP, VLF, LF, IMF, HF, HF2, LFHF, VLFLF, VLFHF, ATI_scale1-9, act_amp20, act_amp20_tr, meanHR, medianHR, base10, base20, base30, pNN20, pNN10, pNN5, rMSSD, SDNN	32
Fetal 1F	Skewness, Kurtosis, TP (GA, oD), VLF (GA, oD), LF (GA, oD), IMF (GA, oD), HF (GA, oD), LFHF (GA, oD), VLFLF (GA, oD), VLFHF (GA, oD), ATI_scale1-7 (1 bis 5 GA, oD), act_amp20 (GA, oD), act_amp20_tr (GA, oD), meanHR, medianHR, base10, base20, base30, pNN20, pNN10, pNN5 (GA, oD), rMSSD (GA, oD), SDNN (GA, oD)	65
Fetal 2F	Skewness, Kurtosis, TP, VLF, LF, IMF, HF, HF2, LFHF, VLFLF, VLFHF, ATI_scale1-6, act_amp20, act_amp20_tr, meanHR, medianHR, base10, base20, base30, pNN20, pNN10, pNN5, rMSSD, SDNN	29

## 4.5 Statistik

### 4.5.1 Beschreibung der Datensätze

In Abhängigkeit vom vorliegenden fetalen State liegen drei übergeordnete Datensätze vor. Der stateunabhängige Gesamtdatensatz 30 min beinhaltet alle Messungen in ihrer gesamten Messdauer, ohne Unterscheidung fetaler Verhaltenszustände. Nach Stateklassifikation entstanden die Datensätze „1F“ und „2F“, die 7-10-Minuten-Abschnitte des jeweiligen States beinhalten.

Eine weitere Unterteilung wurde erforderlich, um methodisch einheitlich die materno-fetalen Kopplungen einzelner Subgruppen analysieren und Gruppenvergleiche durchführen zu können. Eine Übersicht der Einteilung und der daraus entstandenen Subdatensätze mit zugehöriger Anzahl von Datensätzen gibt Abbildung 7.



**Abbildung 7:** Daten- und Subdatensätze mit zugehöriger Stichprobenanzahl n

Dabei wurden alle 3 genannten übergeordneten Datensätze (stateunabhängig, 1F und 2F) nach Gestationsalter zum Messzeitpunkt in die jeweiligen Subdatensätze „<32. SSW“ und „≥32. SSW“ unterteilt.

Die im Gesamtdatensatz (stateunabhängig 30 min) inbegriffenen Daten mit dokumentierter Uhrzeit der Untersuchung wurden anhand dieser in die Subdatensätze „vor 12 Uhr“ und „ab 12 Uhr“ separiert.

Die Dokumentation der weiteren Einflussfaktoren erfolgte nur in einem Anteil der Untersuchungen: exakte mütterliche Lage während der Untersuchung (22,8 %), Tageszeit (89,8 %) und selbstberichteter mütterlicher Schlaf während der Untersuchung (22,8 %). Die Aufteilung auch dieser Datensätze ist ebenfalls in Abbildung 7 dargestellt.

#### 4.5.2 Statistische Auswertung

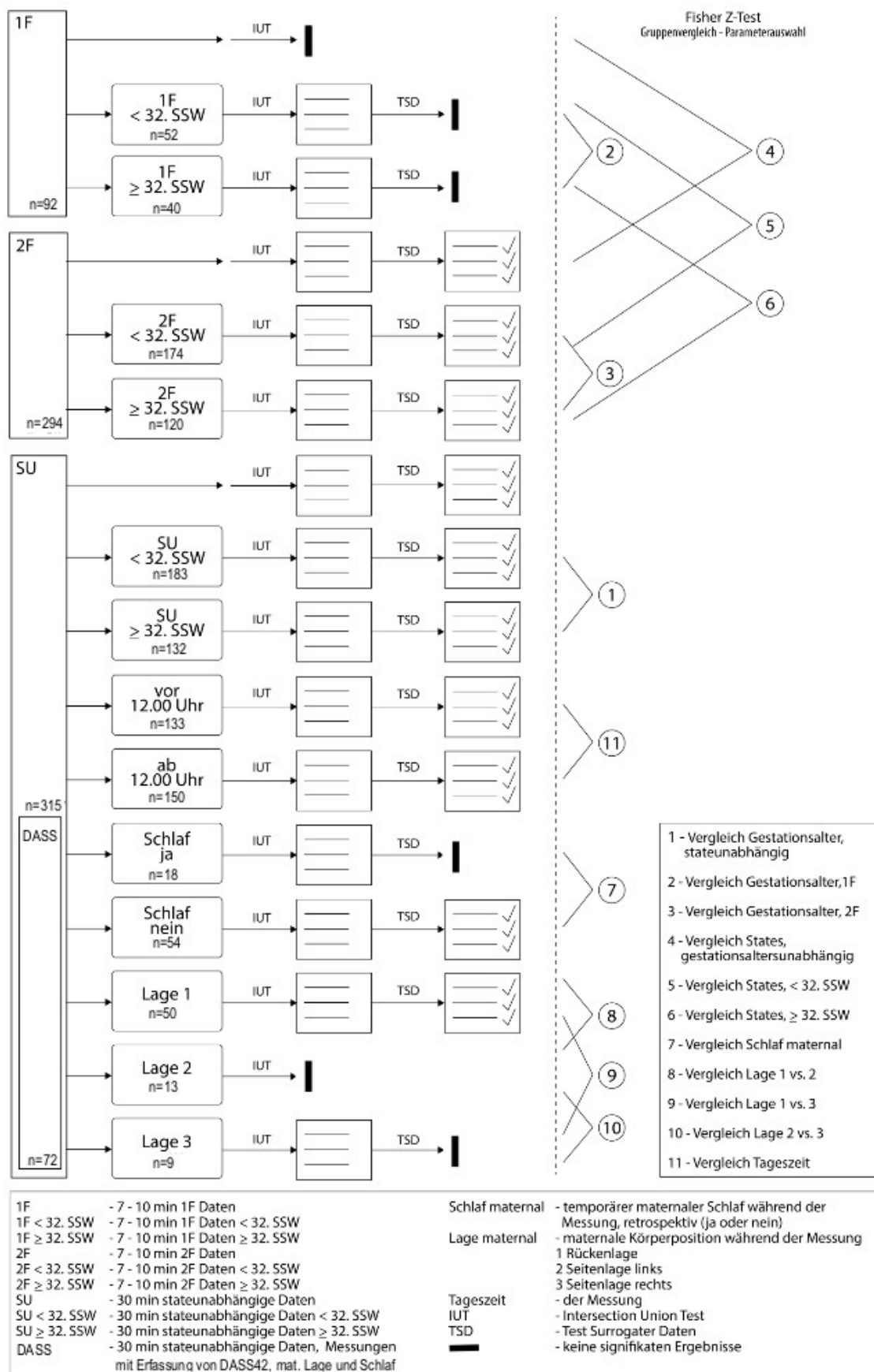
##### Überblick

Es lagen, soweit zu Beginn der Arbeit bekannt, keine Vorarbeiten zur Korrelationsanalyse maternaler und fetaler HRV-Parameter vor, auf die aufgebaut werden konnte. Um bei der Prüfung der Hypothesen zu gekoppelten autonomen Signalanteilen keine eventuell wichtigen HRV-Parameter zu übersehen, wurden alle Parameter anhand relevanter Kopplungen nach statistischen und physiologisch-inhaltlichen Kriterien, wie im Folgenden beschrieben, gruppiert und selektiert. Die statistischen Analysen wurden mithilfe der Software SPSS 23 und eines hierfür entwickelten Analysetools [Kowalski u. Schmidt, 2015] durchgeführt. Einen Überblick über den konsekutiven Aufbau der Testreihenfolge bietet das Flussdiagramm in Abbildung 8.

Zunächst wurde die partielle Korrelationsanalyse zwischen maternalen und fetalen HRV-Parametern mit Intersection Union Test für alle Subdatensätze einzeln angewandt. Die nach Parameterauswahl hieraus resultierenden feto-maternalen HRV-Korrelationspaare wurden anschließend im Test Surrogater Daten überprüft. So gefundene signifikante Korrelationen dienten als Grundlage für den Gruppenvergleich mittels Fisher Z-Transformation.

Sollte in der Analyse der materno-fetalen Korrelationen in einem betrachteten Subdatensatz kein signifikantes Ergebnis erzielt worden sein, so ist dies in Abbildung 8 mit einem senkrechten Balken gekennzeichnet und die Korrelationsanalyse endet an dieser Stelle für diesen Analysezeitpunkt.

Die materno-fetale Kopplung in Abhängigkeit vom Gestationsalter und State wurde am Gesamtdatensatz (141 Messungen) untersucht. Die Kopplung unter Berücksichtigung von DASS, Schlaf und Lage wurden an einer Untergruppe von 72 Messungen (Datensatz mit DASS-Dokumentation) ermittelt. Auf eine gesonderte Analyse der enthaltenen Mehrfachmessungen von Probandinnen wurde verzichtet.



**Abbildung 8:** Flussdiagramm Statistische Analyse: partielle Korrelationsanalyse mit IUT und TSD, Gruppenvergleich mit Fisher Z-Transformation

### **Partielle Korrelationsanalyse mit Intersection Union Test (IUT)**

Aufgrund der Tatsache, dass sowohl die maternalen als auch die fetalen HRV-Parameter vom Gestationsalter beeinflusst sind, ergibt sich die Notwendigkeit einer partiellen, also einer die Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter berücksichtigenden, Korrelation. Um zu vermeiden, relevante materno-fetale HRV-Kopplungen durch willkürliche Parametervorauswahl zu übersehen, wurde ein statistisches Verfahren benötigt, mit dem die partielle Korrelation aller maternalen und fetalen HRV-Parameter realisiert werden kann und welches zugleich die Autokorrelation von Parametern auf fetaler sowie maternaler Seite berücksichtigt. Weiterführende Überlegungen legen nahe, dass bei der gegebenen, umfangreichen Parameterzahl eine große Korrelationsmatrix zu erwarten ist. Die hierdurch entstehende hohe Testzahl führt zu einer Erhöhung des  $\alpha$ -Fehlers (Fehler 1. Art), einen Korrelationskoeffizienten unberechtigt als signifikant anzunehmen. Um diese sogenannte Alphawertinflation zu vermeiden, wird eine Alpha-Adjustierung bzw. ein multiples Testverfahren benötigt. Der Intersection Union Test gruppiert dabei die durch partielle Korrelationsanalyse gefundenen signifikanten maternal-fetalen HRV-Parameterpaare in homogene Gruppen, welche nachfolgend als Hypothesengruppen bezeichnet werden [Kowalski u. Schmidt, 2015].

Innerhalb einer solchen Hypothesengruppe sind äquivalente Korrelationspaare enthalten, d.h. der Betrag der Korrelationskoeffizienten der maternalen Parameter untereinander und der fetalen Parameter untereinander sind innerhalb der Hypothesengruppe  $>0,9$ . Die partiellen Korrelationskoeffizienten zwischen maternalen und fetalen Parametern müssen weiterhin innerhalb der Hypothesengruppe gleichsinnig und auf einem  $\alpha$ -Niveau von 0,05 signifikant sein. Der IUT arbeitet hierbei mit der partiellen Korrelation basierend auf Rangkorrelationskoeffizienten. Die Berechnung einer Rangkorrelation ist weniger konservativ als die nachfolgend im Test Surrogater Daten verwendete Korrelation nach Pearson. Durch die so erfolgte Gruppierung der signifikanten Korrelationsparameter kann im nächsten Schritt eine sinnhafte Parameterauswahl erfolgen.

### **Auswahl von Parameterpaaren**

Die aus dem IUT resultierenden Hypothesengruppen wurden gesichtet und ein robustes Parameterpaar zur Repräsentation dieser ausgewählt. Kriterien der Auswahl waren dabei:

- Bei sich wiederholenden Parametern in unterschiedlichen Hypothesengruppen oder Datensätzen werden möglichst einheitliche Parameter verwendet.
- Für 1F-Daten werden bevorzugt Grundaktivitätsparameter gewählt, die durch ihre Berechnung unter Ausschluss von Akzelerationen und Dezelerationen das typische ru-

hige FRHP in diesem State besser charakterisieren, wie unter Berechnung der HRV-Parameter auf Seite 31 beschrieben.

- Parameter der Schwankungsbreite werden bevorzugt trendkorrigiert, um die Schwankungsbreite und somit den Einfluss von akzelerativen Episoden realitätsgetreuer einschätzen zu können.
- Für die Herzfrequenz wird die mediane Angabe präferiert, da diese als Lagemaß gegen Extremwerten unempfindlicher ist als der Mittelwert.

Pro Hypothesengruppe wurde so ein maternal-fetales HRV-Korrelationspaar selektiert, um es im anschließenden Test Surrogater Daten überprüfen zu können.

### **Test Surrogater Daten (TSD)**

Zur Überprüfung der im IUT gefundenen Hypothesengruppen wurde der Test Surrogater Daten angewandt [Kowalski, 2014b]. Dieser erfolgte nach oben beschriebener Auswahl eines robusten Parameterpaares. Getestet wird das aus der IUT-Hypothesengruppe ausgewählte Parameterpaar auch hier auf einem  $\alpha$ -Niveau von 0,05. Der Test verwendet die partielle Korrelationsanalyse basierend auf Pearson. Voraussetzung hierfür ist eine Normalverteilung der Daten, sodass eine Normalverteilungstransformation dem Test vorangestellt wurde. Dafür werden zufällig Zahlen aus der Standardnormalverteilung entnommen und den HRV-Parameterwerten zugeordnet. Um diesen Zufallseinfluss zu minimieren, wurde die Normalverteilungstransformation 1000 Mal wiederholt und die resultierenden Korrelationskoeffizienten, p-Werte und Signifikanz-Werte (S-Werte) gemittelt. Es gilt, je größer die Stichprobe, umso mehr surrogate Daten können erzeugt werden. Demzufolge wird dann der absolute Fehlerbalken kleiner und mit dem Signifikanzwert auch der p-Wert sicherer [Miller u. a., 2006; Kowalski u. Schmidt, 2015]. Als grobe Orientierung zur Interpretation des Signifikanzwertes darf nach [Kugiumtzis, 2000; Kowalski u. Schmidt, 2015] bei  $S = 2$ ,  $N_H > 30$  und einer Normalverteilung der Daten die Nullhypothese auf einem Signifikanzniveau von 95 % abgelehnt werden. Bei  $S = 2$  und Anzahl surrogater Daten = 30 ergeben sich  $p = 0,0455$  und  $\Delta S = 0,3162$ .

Die Bedingung  $S\text{-Wert} \geq 2$  gilt also nur für eine Anzahl surrogater Daten  $\geq 30$ . Bei den Subdatensätzen mit kleineren Stichprobengrößen konnte diese Voraussetzung nicht immer erreicht werden. Daher war eine Normierung des S-Wertes auf die Stichprobengröße notwendig. Dazu wurde ausgehend davon, dass sich bei  $S = 2$  und Anzahl surrogater Daten = 30 ein  $p = 0,0455$  und ein  $\Delta S = 0,3162$  ergeben [Kugiumtzis, 2000; Kowalski u. Schmidt, 2015],



eine neue Größe  $S_{\text{nkorrigiert}}$  eingeführt:

$$S_{\text{nkorrigiert}} = \frac{S - \Delta S}{1,6838}$$

Der Bezug der Differenz aus  $S$  und  $\Delta S$  auf 1,6838 vereinfacht die Interpretierbarkeit dahingehend, dass  $S_{\text{nkorrigiert}}$  die Anzahl der Überschreitungen der Signifikanzgrenze angibt, die durch den die Anzahl surrogater Daten und damit auch die Stichprobengröße berücksichtigenden Fehlerbalken korrigiert wurde.

Nach dem TSD erfolgte eine Sichtung der errechneten Signifikanzen im Vergleich zu den Resultaten des IUT. Es wurden diejenigen Korrelationspaare für weitere Analysen beibehalten, die folgende Kriterien erfüllten:

- gleichsinnige Korrelation im TSD und im IUT und
- p-Wert des Korrelationskoeffizienten im TSD < 0,05 und  $S_{\text{nkorrigiert}} > 1$ .

Diese bildeten anschließend die Grundlage für den Gruppenvergleich mit Fisher Z-Transformation.

### Gruppenvergleich mit Fisher Z-Transformation

Die Frage der Abhängigkeit der partiellen Korrelation zwischen maternalen und fetalen HRV-Parametern von definierten Einflussfaktoren wurde als Gruppenvergleich über die Fisher Z-Transformation realisiert. Geprüft wird die Nullhypothese, dass die betrachtete Korrelation zwischen maternalem und fetalem HRV-Parameter in den verglichenen Subgruppen gleich ist, gegen die Alternativhypothese, dass ein Unterschied besteht.

Die Teststatistik gibt dabei neben den partiellen Korrelationskoeffizienten nach Spearman mit zugehörigem p-Wert einen Z-Wert zur Beurteilung der Signifikanz des Unterschieds zwischen diesen an. Um dies beurteilen zu können, muss der erhaltene Z-Wert mit einem kritischen Z-Wert ( $Z_{\text{krit}}$ ) verglichen werden. Wenn der Betrag des resultierenden Z-Werts größer ist als der kritische Z-Wert, besteht ein signifikanter Unterschied der betrachteten Korrelation zwischen den verglichenen Gruppen. Der kritische Z-Wert ist abhängig vom gewünschten Signifikanzniveau und kann Tabelle 7 entnommen werden.

**Tabelle 7:** Kritische Z-Werte ( $Z_{\text{krit}}$ ) für ausgewählte Signifikanzniveaus  $\alpha$  [Oldenburg, 2014]

Signifikantsniveau $\alpha$	$Z_{\text{krit}}$
0,05	1,96
0,10	1,45

Da auch beim Gruppenvergleich mit Fisher Z-Transformation ein Signifikanzniveau  $\alpha$  von 0,05 vorausgesetzt wurde, wurde ein Zkrit von 1,96 als Grenzwert festgelegt.

Vorgesehen waren insgesamt elf Gruppenvergleiche. Eingespeist in diese wurden die nach TSD signifikanten Korrelationen der untersuchten Subdatensätze. Dies diente zum einen dazu sicherzustellen, dass signifikante Korrelationen verglichen werden, als auch zur Reduktion der Testanzahl. Die Testplanung der Vergleiche mit zugehöriger Herkunft der verglichenen materno-fetalen HRV-Korrelationen und verwendetem Vergleichsmerkmal bietet Tabelle 8 sowie das Flussdiagramm in Abbildung 8. Eine Berechnung konnte jedoch nur erfolgen, wenn die zugrundeliegenden Subdatensätze signifikante Korrelationen nach TSD aufwiesen. Betrachtet man beispielsweise den Vergleich „Gestationsalter stateunabhängig“, so fragt dieser, ob eine materno-fetale HRV-Kopplung durch das Gestationsalter unabhängig vom fetalen State beeinflusst wird. Durchgeführt wird der Vergleich daher an den stateunabhängigen Daten unter der Vergleichsvariable GA (vor vs. ab 32. SSW). Analog hierzu sind auch die weiteren Vergleiche aufgebaut.

**Tabelle 8:** Testplanung Gruppenvergleiche der materno-fetalen HRV-Korrelationen

Nr.	Gruppen- vergleich	Vergleichs-Variable	Subdatensätze, deren signifikante Korrelationen nach TSD die im Vergleich betrachteten HRV-Parameterpaare ergeben
1	GA stateunabhängig	GA (vor vs ab 32. SSW)	30 min Stateunabhängig <32. SSW, 30 min Stateunabhängig ≥32. SSW
2	GA im State 1F	GA (vor vs. ab 32. SSW)	1F <32. SSW, 1F ≥32. SSW
3	GA im State 2F	GA (vor vs. ab 32. SSW)	2F <32. SSW, 2F ≥32. SSW
4	States GA-unabhängig	Fetaler State (1F vs. 2F)	1F, 2F
5	States vor 32. SSW	Fetaler State (1F vs. 2F)	1F <32. SSW, 2F <32. SSW
6	States ab 32. SSW	Fetaler State (1F vs. 2F)	1F ≥32. SSW, 2F ≥32. SSW)
7	Schlaf maternal	Maternaler Schlaf (Ja vs. Nein)	Schlaf ja, Schlaf nein
8	Lage 1 vs. 2	Maternale Liegeposition (1 vs. 2)	Lage 1 (Rückenlage), Lage 2 (Seitenlage links)
9	Lage 1 vs. 3	Maternale Liegeposition (1 vs. 3)	Lage 1 (Rückenlage), Lage 3 (Seitenlage rechts)
10	Lage 2 vs. 3	Maternale Liegeposition (2 vs. 3)	Lage 2 (Seitenlage links), Lage 3 (Seitenlage rechts)
11	Tageszeit	Uhrzeit (vor vs. ab 12 Uhr)	vor 12 Uhr, ab 12 Uhr

### 4.5.3 Statistische Auswertung DASS 42-G

Zunächst erfolgte eine sichtende deskriptive Auswertung der DASS-Summenwerte und deren verbalen Kategorien. Da der Großteil der eingeschlossenen Messungen DASS-Summenwerte der verbalen Einstufung „normal“ entsprachen, erfolgte zur Berechnung der Korrelationen die Verwendung der Original-Summenwerte je Fragebogenkategorie. Desweiteren wurde je Fragebogenkategorie (D - Depressivität, A - Ängstlichkeit, S - Stress) eine neue Vergleichsvariable (D\_Vgl, A\_Vgl, S\_Vgl) definiert, die den Summenwert 0 von allen anderen Summenwerten unterscheidet. Mittels Intersection Union Test wurde unter Berücksichtigung der Störgröße GA die partielle Korrelation zwischen DASS-Summenwerten bzw. DASS-Vergleichsvariablen mit maternalen und fetalen HRV-Parametern berechnet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Charakteristika der Studienpopulation

Eingeschlossen werden konnten insgesamt 141 Probandinnen, welche bei Studieneintritt ein medianes Alter von 28 Jahren aufwiesen. Die Messungen erfolgten zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Schwangerschaft im Gestationsalter zwischen 18+6 bis 39+2 SSW.

56 Datensätze (39,7 %) stammen aus Einzelmessungen einer Probandin zu einem beliebigen Zeitpunkt der Schwangerschaft. Mehrfachmessungen betreffen im Studienkollektiv insgesamt 85 Teilnehmerinnen (60,3 %). Diese Probandinnen nahmen an 2 bis 8 Messterminen im Verlauf der Schwangerschaft teil. Insgesamt ergeben sich so analysierbare Daten von 315 Untersuchungen. Einen Überblick über die Charakteristika der eingeschlossenen Probandinnen und des neonatalen Outcomes der Feten ist in Tabelle 9 dargestellt.

**Tabelle 9:** Charakteristika der Studienpopulation

Maternale Charakteristik		Häufigkeit fehlender Angaben
Alter	Median 28 Jahre (min. 20 Jahre, max. 44 Jahre)	0
BMI	Mittelwert 24,4 (SD 3,9)	26
Gravida	G1 (n=78) 56,1% G2 (n=32) 23,0% G3 (n=13) 9,4% G4 (n=10) 7,2% G5 (n=1) 0,7% G6 (n=3) 2,2% G8 (n=2) 1,4%	2
Para	P0 (n=85) 61,1% P1 (n=41) 29,5% P2 (n=8) 5,8% P3 (n=4) 2,9% P4 (n=1) 0,7%	2

Fetale Charakteristik und Geburts-Outcome		Häufigkeit fehlender Angaben
GA zum Messzeitpunkt	18+6 bis 39+2 SSW.	0
GA bei Geburt	Median 280 Tage (40+0 SSW.) SD 13 Tage (min. 31+0 SSW., max. 42+0 SSW.)	17
Geschlecht	männlich (n=59) 46,8% weiblich (n=67) 53,2%	15
Geburtsmodus	spontan (n=88) 79,8 % Sectio (n=28) 22,2 % Forceps (n=10) 8 %	15
Gewicht	Mittelwert 3389 g (SD 551 g)	16
Größe	Mittelwert 50 cm (SD 5 cm)	16
Kopfumfang	Mittelwert 34 cm (SD 2 cm)	16
APGAR 5 min	7 (n=4) 3,2 % 8 (n=23) 18,5 % 9 (n=56) 45,2 % 10 (n=41) 33,1 %	17
APGAR 10 min	8 (n=11) 8,9 % 9 (n=46) 37,1 % 10 (n=67) 54,0 %	17
pH-Wert	Mittelwert 7,28 (SD 0,2)	27

## 5.2 Korrelation maternalen und fetaler HRV-Parameter

Die Ergebnisse der statistischen Korrelationsanalyse bestehend aus der konsekutiven Durchführung von Intersection Union Test zur Bildung von Hypothesengruppen der Korrelation maternalen und fetaler Herzfrequenzvariabilitätsparameter, der Auswahl eines repräsentativen Parameterpaares, sowie der Überprüfung dieser Korrelationen mit dem Test Surrogater Da-

ten konnte eine Vielzahl von Korrelationen zwischen maternalen und fetalen Herzfrequenzvariabilitätsparametern nachweisen. Sie zeigen sowohl gleichsinnige als auch gegensinnige Zusammenhänge und variieren in ihrer Ausprägungsstärke.

Nur in den Subdatensätzen „1F“ und „Seitenlage links“ zeigten sich keine signifikanten Hypothesengruppen aus Korrelationspaaren zwischen maternalen und fetalen HRV-Parametern im IUT. Da der Test Surrogater Daten auf Pearson basiert und damit deutlich konservativer ist als die im IUT verwandte Rangkorrelation, lassen sich nicht alle im IUT gefundenen Korrelationspaare im TSD als signifikant bestätigen. Dies hat zur Folge, dass für die Datensätze „1F < 32. SSW“, „1F ≥ 32. SSW“, „maternaler Schlaf“ und „Seitenlage rechts“ keine signifikanten Hypothesengruppen verblieben.

Eine Übersicht aller resultierenden Korrelationskoeffizienten aus IUT und TSD mit zugehörigen Signifikanzparametern geordnet nach Datensätzen bieten die Tabellen unter 9.3 („Ergebnistabellen IUT-TSD“). Für das erleichterte Verständnis ist den jeweiligen HRV-Parametern im Folgenden bei mütterlicher Zugehörigkeit der Präfix m- und bei fetaler Zugehörigkeit der Präfix f- vorangestellt.

Mit dem Ziel einer inhaltlich-strukturierten Analyse der sich ergebenden signifikanten Korrelationen unter Berücksichtigung der physiologischen Einordnung der HRV-Parameter erfolgte eine Gruppierung von mütterlichen sowie fetalen HRV-Parametern. Hierzu wurden GA-partialisierte Korrelationen zwischen den maternalen (m-m) sowie fetalen (f-f) HRV-Parametern bestimmt und die durch hohe m-m bzw. f-f Korrelationen verbundenen Parameter zu Sinneinheiten verknüpft:

Die betrachteten mütterlichen Parameter korrelierten signifikant untereinander ( $p < 0,001$ ); die engsten Assoziationen zeigten sich zwischen mTP und mHF ( $r = 0,76$ ), mLF ( $r = 0,9$ ), mAMP ( $r = 0,62$ ) und mrMSSD ( $r = 0,77$ ). Diese Parameter ergeben den Aspekt der „maternalen HRV“. Die maternale Herzfrequenz (mmedianHR) und mTP ( $r = -0,47$ ), mLF ( $r = -0,49$ ), mHF ( $r = -0,52$ ) und mrMSSD ( $r = -0,67$ ) wiesen konsistent negative Korrelationen auf. Die Korrelation zwischen mmedianHR und mAMP ( $r = 0,157$   $p = 0,005$ ) sowie mAMP\_tr ( $r = 0,162$   $p = 0,004$ ) war schwächer, aber positiv.

Analog erfolgte die Gruppierung der in den signifikanten fetalen Korrelationen repräsentierten Parameter unter Berücksichtigung prädominanter (physiologischer) Aspekte. fTP, fLF, fIMF, fHF, fpNN20 und fpNN5 korrelierten jeweils untereinander ( $r > 0,5$ ,  $p < 0,001$ ). fTP korrelierte zu fLF ( $r = 0,8$ ), fIMF ( $r = 0,73$ ) und fAMP ( $r = 0,75$ ). Diese Parameter wurden zum allgemeinen Aspekt der „fetalen HRV“ gruppiert. Die fHF in der Korrelation mit fpNN20 ( $r = 0,91$ ) und fpNN5 ( $r = 0,73$ ) wurden zur „fetalen vagalen Aktivität“ zusammen-

gefasst. Die „fetale Herzfrequenz“ wird repräsentiert durch die fetale mediane (fHR) sowie basale (fbase10) Herzfrequenz ( $r = 0,85$ ).

Kategorisiert man die sich aus den Korrelationsanalysen ergebenden Parameterpaare nach den beschriebenen Parameter-Pools aus maternaler HRV [mTP, mLF, mHF, mAMP, mrMSSD], maternaler HR (mmedianHR), fetaler HRV [fTP, fIMF, fAMP, fLF], fetaler vagaler Aktivität [fHF, fpNN20, fpNN5] und fetaler HR [fmedian HR, fbase10] zeigen sich die nachfolgend beschriebenen Zusammenhänge. Die sich auf maternaler Seite nicht ergebende Trennung zwischen der HRV und der vagalen Aktivität ist unter Berücksichtigung des ruhigen Liegens der Mutter während des Messablaufs und damit verbundenen vagalem Grundtonus einzuordnen.

### Gesamtdatensatz (stateunabhängig und GA-unabhängig)

Im Gesamtdatensatz, stateunabhängig sowie unabhängig vom Gestationsalter, zeigten sich konsistent positive Korrelationen zwischen maternaler und fetaler HRV. Die mütterliche HRV korrelierte zudem positiv mit den Parametern der fetalen vagalen Aktivität, sowie der fetalen Herzfrequenz. Zudem korrelierten maternale und fetale Herzfrequenz positiv untereinander. Eine Übersicht über die detaillierten Korrelationspaare geordnet nach o.g. Parameter-Clustern im Gesamtdatensatz (stateunabhängig, GA-unabhängig) bietet Tabelle 10.

**Tabelle 10:** Signifikante m-f Korrelationen nach TSD mit zugehörigem p-Wert im Gesamtdatensatz (stateunabhängig, GA-unabhängig)

		HR maternal		HRV maternal							
		mmedianHR		mTP		mHF		mLF		mAMP	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
HR fetal	fmedianHR	0,122	0,03							0,114	0,044
	fbase10									0,135	0,017
HRV fetal	fTP			0,137	0,015	0,131	0,021				
	fIMF			0,135	0,017	0,169	0,003	0,139	0,013		
	fAMP			0,151	0,007	0,139	0,013				
HRV vagal fetal	fpNN20			0,149	0,008			0,147	0,009		
	fHF					0,168	0,003				

### GA-abhängige Datensätze (stateunabhängig)

Vor der 32. SSW konnten nur in einzelnen Parameterkonstellationen materno-fetale Kopp-



lungen gefunden werden: mAMP\_tr – fTP ( $r = 0,191$   $p = 0,010$ ); mAMP\_tr - fAMP\_tr ( $r = 0,189$   $p = 0,011$ ). Auch diese beschreiben konsistent die gleichsinnige Verbindung zwischen maternaler und fetaler HRV. Ab der 32. SSW waren zwei Effekte zu verzeichnen. Erstens die Korrelationen zwischen maternaler HRV und fetaler HRV, vagaler Aktivität sowie HR wurden ausgeprägter (steigender  $|r|$ ). Zweitens ergab sich eine negative Korrelation zwischen fetaler HRV und maternaler Herzfrequenz. Eine Übersicht über die detaillierten Korrelationspaare geordnet nach den gebildeten Parameter-Clustern im stateunabhängigen Gesamtdatensatz ab der 32. SSW bietet Tabelle 11.

**Tabelle 11:** Signifikante m-f Korrelationen nach TSD mit zugehörigem p-Wert im Gesamtdatensatz (stateunabhängig,  $\geq 32$ . SSW)

		HR maternal		HRV maternal							
		mmedianHR		mTP		mHF		mLF		mAMP	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
HR fetal	fmedianHR									0,181	0,038
HRV fetal	fTP	-0,282	0,001					0,195	0,026		
	fIMF	-0,207	0,017			0,206	0,018	0,225	0,009		
	fAMP	-0,232	0,007	0,215	0,013	0,189	0,029	0,181	0,038		
	fLF	-0,256	0,004			0,211	0,016	0,228	0,009		
HRV vagal fetal	fpNN5	-0,204	0,019								

### Stateabhängige Datensätze

Die Korrelationsanalyse im fetalen Aktivitätszustand 1F erbrachte keine signifikanten materno-fetalen Korrelationen. Im aktiven fetalen Schlaf (State 2F) fand sich unabhängig vom Schwangerschaftsalter ein gleichsinniger signifikanter Zusammenhang zwischen mütterlicher Herzfrequenz und medianer sowie basaler fetaler Herzfrequenz (mmedianHR – fmedianHR:  $r = 0,190$   $p = 0,001$ ; mmedianHR - fbase10:  $r = 0,201$   $p = 0,001$ ). Dieser Zusammenhang zeigte sich, konsistent zum Gesamtdatensatz, hier jedoch in stärkerer Ausprägung, mit nochmaliger Betonung ab der 32. SSW. Auch erbrachte die Korrelationsanalyse der Daten im fetalen State 2F ab der 32. SSW die größten Beträge der Korrelationskoeffizienten. Zudem tritt ausschließlich in diesem Subdatensatz eine negative Verbindung zwischen maternaler HR und fetaler HRV und vagaler Aktivierung auf. Eine Übersicht über die detaillierten Korrelationspaare geordnet nach den gebildeten Parameter-Clustern im Datensatz des aktiven fetalen State 2F, mit Hinweis auf das Gestationsalter, bietet Tabelle 12.

**Tabelle 12:** Signifikante m-f Korrelationen nach TSD mit zugehörigem p-Wert im State 2F (kursive Schrift <32. SSW, verstärkte Schrift  $\geq$ 32. SSW)

		HR maternal		HRV maternal	
		mmedianHR		mAMP_tr	
		r	p	r	p
HR fetal	fmedianHR	<b>0,259</b>	<b>0,004</b>	<b>0,207</b>	<b>0,024</b>
	fbase10	<i>0,246</i>	<i>0,001</i>	<b>0,183</b>	<b>0,047</b>
HRV fetal	fTP	<b>-0,228</b>	<b>0,014</b>		
	fIMF	<b>-0,187</b>	<b>0,042</b>	<i>0,206</i>	<i>0,007</i>
	fAMP_tr	<i>0,191</i>	<i>0,012</i>		
HRV vagal fetal	fpNN5	<b>-0,221</b>	<b>0,015</b>		

### Schlaf der Mutter (stateunabhängig, GA-unabhängig)

Betrachtet man die Analyse der Datensätze mit selbstberichtetem Schlaf der Mutter während der Messung, so fand sich hier keine signifikante Kopplung. Die Messungen mit negiertem mütterlichem Schlaf zeigten hingegen erneut den Zusammenhang zwischen maternaler und fetaler HRV-Gesamtleistung mTP – fTP:  $r = 0,394$   $p = 0,003$ . Erstmals tauchte hier die fetale Komplexität als Kopplungspartner auf. Es zeigten sich gegensinnige Korrelationen dieser zu maternaler HRV-Gesamtleistung (mTP - fATI\_scale2:  $r = -0,317$   $p = 0,020$ ), sowie zu maternaler vagaler Aktivität (mHF - fATI\_scale2:  $r = -0,335$   $p = 0,014$ ). Die mütterliche vagale Aktivität zeigte sich in diesem Subdatensatz gleichsinnig korreliert zu fetaler HRV-Gesamtleistung (mHF – fTP:  $r = 0,365$   $p = 0,007$ ). Auch hier ist eine Übersicht aller resultierenden Korrelationskoeffizienten aus IUT und TSD mit zugehörigen Signifikanzparametern in den Tabellen unter 9.3 („Ergebnistabellen IUT-TSD“) zu finden.

### Liegeposition der Mutter (stateunabhängig, GA-unabhängig)

In der Untersuchung möglicher Korrelationen in den nach Liegeposition der Mutter aufgeschlüsselten Subdatensätzen zeigten sich lediglich in den Messungen mit Rückenlage signifikante Zusammenhänge. Diese betreffen die gleichsinnige Kopplung zwischen maternaler vagaler Aktivität als Teil der HRV und fetaler HRV-Gesamtleistung (mHF - fTP:  $r = 0,309$

$p = 0,029$ ), sowie den gegensinnigen Zusammenhang zwischen maternaler Gesamtleistung und fetaler Komplexität (mTP - fATI\_scale3:  $r = -0,319$   $p = 0,025$  und mTP - fATI\_scale7:  $r = -0,308$   $p = 0,030$ ). Die Entropie als Komplexitätsparameter trat lediglich in den genannten vereinzelt Subdatensätzen als signifikanter Korrelationspartner auf fetaler Seite auf.

### **Tageszeit (stateunabhängig, GA-unabhängig)**

Die Messungen vor 12 Uhr demonstrierten ebenfalls den Zusammenhang zwischen mütterlicher und fetaler HRV-Gesamtleistung (mTP – fTP:  $r = 0,258$   $p = 0,003$ ). Hier zeigte sich jedoch auch die mütterliche vagale Aktivität innerhalb der HRV als wiederholt auftretender Kopplungspartner in der Verbindung mit fetaler HRV-Gesamtleistung (mHF – fTP:  $r = 0,256$   $p = 0,003$ ) sowie fetaler vagaler Aktivität (mHF – fHF:  $r = 0,256$   $p = 0,003$ ). Desweiteren fand sich eine gegensinnige Verbindung zwischen mütterlicher Herzfrequenz und fetaler HRV-Gesamtleistung (mmedianHR – fTP:  $r = -0,247$   $p = 0,004$ ). Messungen nach 12 Uhr zeigten lediglich eine signifikante Kopplung zwischen mütterlicher HRV-Gesamtleistung und fetaler IMF (mTP – fIMF:  $r = 0,200$   $p = 0,0142$ ). Eine Übersicht aller resultierenden Korrelationskoeffizienten aus IUT und TSD mit zugehörigen Signifikanzparametern in den nach Tageszeit separierten Daten bieten die Tabellen unter 9.3 („Ergebnistabellen IUT-TSD“).

## **5.3 Vergleich der materno-fetalen HRV-Korrelationen in Abhängigkeit der betrachteten Einflussfaktoren**

Die als signifikant nachgewiesenen materno-fetalen HRV-Korrelationen dienten, wie unter Abschnitt 4.5.2 beschrieben, als Grundlage für die vergleichende Betrachtung in Abhängigkeit der interessierenden potentiellen Einflussfaktoren GA, fetaler State, mütterlicher Schlaf, mütterliche Liegeposition und Tageszeit. Aus den mittels Fisher Z-Transformation durchgeführten Gruppenvergleichen ergaben sich insgesamt zwölf signifikante Gruppenunterschiede in den in Tabelle 13 dargestellten Vergleichen.

**Tabelle 13:** Signifikante Gruppenvergleiche der Fisher Z-Transformation

Gruppenvergleich	Anzahl signifikanter Gruppenunterschiede
Vergleich des Gestationsalters (<vs.≥32. SSW), stateunabhängig	4
Vergleich des Gestationsalters (<vs.≥32. SSW), 2F	5
Vergleich der States (1F vs. 2F) , ≥32. SSW	1
Vergleich maternaler Schlaf (ja vs. nein)	1
Vergleich der Tageszeit (vor 12 vs. ab 12 Uhr)	1

Aufgeführt sind in den nachfolgenden Betrachtungen zu den jeweiligen Gruppenvergleichen die Korrelationspaare aus fetalem und maternalem HRV-Parameter mit den zugehörigen statistischen Kennzahlen des Vergleiches via Fisher Z-Transformation. Diese bestehen aus partiellem Korrelationskoeffizient  $r$  mit zugehörigem  $p$ -Wert, Anzahl der berücksichtigten Stichprobengröße, sowie des sich ergebenden  $Z$ -Wertes des jeweiligen Vergleichs. Als kritischer  $Z$ -Wert wird 1,96 als Äquivalenz zum Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  den Vergleich betreffend gesetzt (siehe Tabelle 7). Die tabellarische Übersicht aller signifikanten Gruppenvergleiche ist zu finden unter Abschnitt 9.3 (Ergebnistabellen Gruppenvergleich mittels Fisher Z-Transformation).

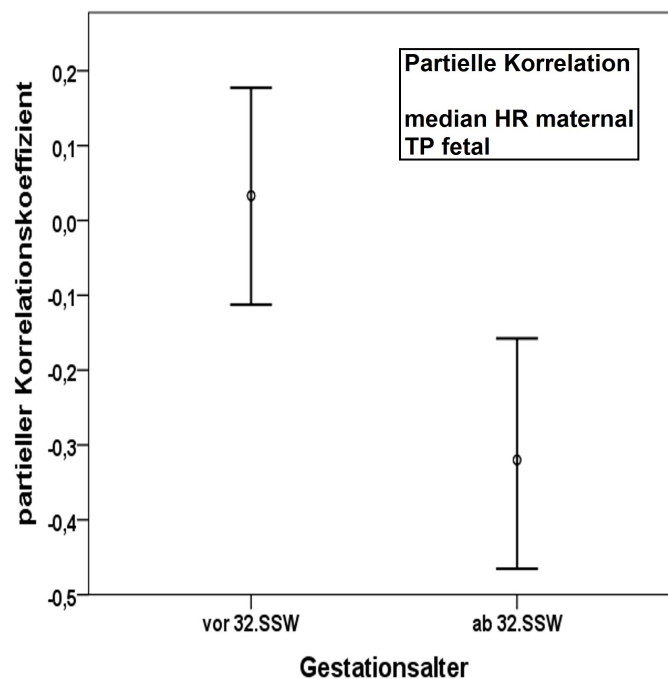
In der zugehörigen Graphik ist der partielle Korrelationskoeffizient des materno-fetalen HRV-Parameterpaares mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall für das betreffende Vergleichsmerkmal (z.B.  $< 32.$  SSW vs.  $\geq 32.$  SSW) dargestellt, Prüfgröße  $Z_{\text{krit}} = 1,96$ .

#### **Vergleich des Gestationsalters ( $< \text{vs.} \geq 32.$ SSW), stateunabhängig**

Im Vergleich der maternalen-fetalen HRV-Korrelationen stateunabhängig zwischen den gebildeten GA-Untergruppen ( $< \text{vs.} \geq 32.$  SSW) stellte sich der Zusammenhang zwischen maternaler Herzfrequenz und fetaler Gesamtleistung als signifikant unterschiedlich heraus. Es zeigte sich vor der 32. SSW keine signifikante Korrelation. Ab der 32. SSW war hingegen ein signifikant gegensinniger Zusammenhang nachweisbar. Dargestellt ist diese Abhängigkeit anhand der Korrelation zwischen maternaler medianer Herzfrequenz (mmedian HR) und der fetalen Gesamtleistung (fTP) in Tabelle 14 und Abbildung 9.

**Tabelle 14:** Partielle Korrelation zwischen maternaler medianer Herzfrequenz und fetaler Gesamtvariabilität im Gruppenvergleich des Gestationsalters ( $< \text{vs.} \geq 32.$  SSW), stateunabhängig

GA	$r$ (Spearman)	$p$ -Wert	$n$	$Z$ -Wert
$< 32.$ SSW	0,033	0,661	183	3,161
$\geq 32.$ SSW	-0,32	0	132	-



**Abbildung 9:** Partielle Korrelationskoeffizienten zwischen maternaler medianer Herzfrequenz und fetaler Gesamtvariabilität mit 95%- Konfidenzintervall in Abhängigkeit des Gestationsalters (< vs.  $\geq 32$ . SSW), stateunabhängig

Eine analoge Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter konnte für die Korrelation von maternaler Herzfrequenz zu fetaler LF, IMF und Schwankungsbreite (fAMP\_tr) gezeigt werden.

#### Vergleich des Gestationsalters (< vs. $\geq 32$ . SSW), 2F

Vergleicht man die maternalen-fetalen Korrelationen zwischen den GA-Gruppen im State 2F, zeigte sich erneut eine Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter:

- Maternale Schwankungsbreite und fetale IMF zeigten im fetalen State 2F vor der 32. SSW eine signifikante gleichsinnige Korrelation, nach der 32. SSW hingegen bestand kein signifikanter Zusammenhang (siehe Tabelle 15).

**Tabelle 15:** Partielle Korrelation zwischen mAMP\_tr und fIMF im Gruppenvergleich des Gestationsalters (< vs.  $\geq 32$ . SSW), im State 2F

	r (Spearman)	p-Wert	n	Z-Wert
<32. SSW	0,198	0,009	174	2,299
$\geq 32$ . SSW	-0,075	0,416	120	-

- Eine Kopplung zwischen maternaler Herzfrequenz und fetaler Gesamtleistung (mmedianHR und fTP) zeigte sich vor der 32. SSW nicht signifikant und ab der 32. SSW als gegenseitig signifikanter Zusammenhang (siehe Tabelle 16).

**Tabelle 16:** Partielle Korrelation zwischen mmedianHR und fTP im Gruppenvergleich des Gestationsalters (< vs.  $\geq 32$ . SSW), im State 2F

GA	r (Spearman)	p-Wert	n	Z-Wert
<32. SSW	0,074	0,336	174	3,115
$\geq 32$ . SSW	-0,291	0,001	120	-

Analog wiesen auch die Kopplungen zwischen maternaler Herzfrequenz und fetaler Schwan-  
kungsbreite bzw. IMF diese Entwicklung zur signifikanten Korrelation ab der 32. SSW auf,  
wohingegen zuvor kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden konnte.

- Mütterliche Herzfrequenz und fetale vagale Aktivität (mmedianHR und fpNN5) zeigten eine gegenseitige Kopplung, die jedoch erst ab der 32. SSW signifikant war (siehe Tabelle 17).

**Tabelle 17:** Partielle Korrelation zwischen mmedianHR und fpNN5 im Gruppenvergleich des Gestationsalters (< vs.  $\geq 32$ . SSW), im State 2F

GA	r (Spearman)	p-Wert	n	Z-Wert
<32. SSW	-0,044	0,562	174	1,995
$\geq 32$ . SSW	-0,276	0,002	120	-

### Vergleich der States (1F vs. 2F) , $\geq 32$ . SSW

Im Vergleich der Korrelationskoeffizienten zwischen den States 1F und 2F ab der 32. SSW zeigte sich lediglich der Zusammenhang zwischen medianer mütterlicher Herzfrequenz und fetaler vagaler Aktivität (mmedianHR und fpNN5) als signifikant unterschiedlich. Dabei war in 1F keine signifikante Korrelation und in 2F eine gegenseitige Korrelation nachweisbar (siehe Tabelle 18).

**Tabelle 18:** Partielle Korrelation zwischen mmedianHR und fpNN5 im Gruppenvergleich des fetalen States (1F vs. 2F), im Gestationsalter  $\geq 32$ . SSW

State	r (Spearman)	p-Wert	n	Z-Wert
1F	0,262	0,147	33	2,695
2F	-0,276	0,002	120	-

### Vergleich maternalen Schlaf (ja vs. nein)

Betrachtet man die Unterschiede der Korrelationen in Abhängigkeit davon, ob während der Messung eine Phase selbstberichteten maternalen Schlafes vorgelegen hat, besteht hier lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Subgruppen. Die Korrelation zwischen mütterlicher Gesamtleistung und der fetalen Komplexität (mTP und fATI\_scale7) war in Messungen mit maternalem Schlaf nicht signifikant, wohingegen sich in Messungen ohne maternalen Schlaf ein signifikant gegensinniger Zusammenhang zeigte (siehe Tabelle 19).

**Tabelle 19:** Partielle Korrelation zwischen mTP und fATI\_scale7 im Gruppenvergleich des maternalen Schlafes (ja vs. nein)

Schlaf	r (Spearman)	p-Wert	n	Z-Wert
ja	0,259	0,316	18	2,296
nein	-0,388	0,004	54	-

### Vergleich der Tageszeit (vor 12 vs. ab 12 Uhr)

Im Vergleich der maternal-fetalen Korrelationspaare in Abhängigkeit von der Tageszeit, ließ sich für den gleichsinnigen Zusammenhang zwischen mHF2 und fetaler Gesamtleistung (fTP) erkennen, dass dieser vor 12 Uhr signifikant und in der Subgruppe nach 12 Uhr nicht signifikant war (siehe Tabelle 20).

**Tabelle 20:** Partielle Korrelation zwischen mHF und fTP im Gruppenvergleich der Uhrzeit der Messung (vor 12 Uhr vs. ab 12Uhr)

Uhrzeit	r (Spearman)	p-Wert	n	Z-Wert
vor 12 Uhr	0,26	0,003	133	2,052
ab 12 Uhr	0,019	0,882	150	-

Die Betrachtungen „Vergleich States, GA-unabhängig“, „Vergleich States,  $< 32$ . SSW“, „Vergleich Rückenlage vs. Seitenlage links“ und „Vergleich Rückenlage vs. Seitenlage rechts“ erbrachten keine signifikanten Unterschiede der maternal-fetalen Korrelationen zwischen den

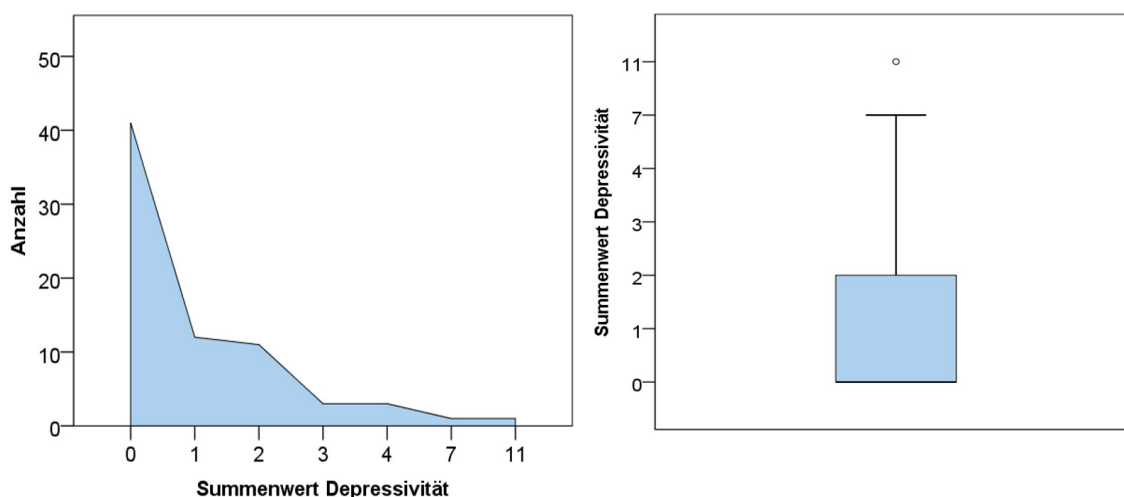
untersuchten Einflussfaktorsubgruppen. Der „Vergleich Gestationsalter 1F“ und der „Vergleich Seitenlage links vs. Seitenlage rechts“ konnten nicht durchgeführt werden, da sich in den Einzeldatensätzen der zu vergleichenden Subgruppen in IUT bzw. nach TSD keine signifikanten Korrelationshypotheseengruppen finden ließen und damit in der angewandten Methodik der Vergleichsansatz fehlte.

## 5.4 DASS 42-G Fragebogen

### 5.4.1 Deskriptive Statistik

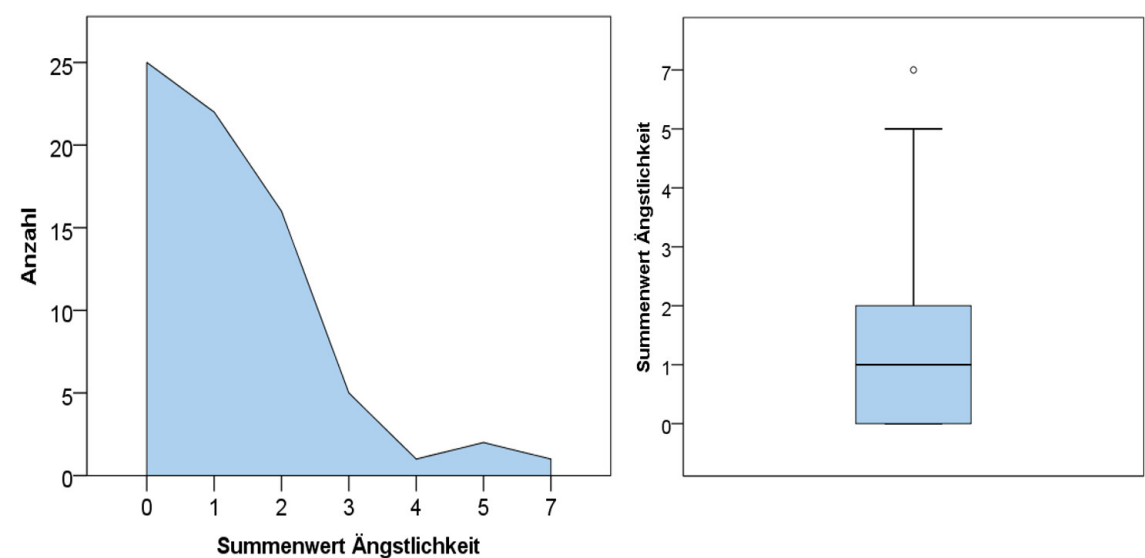
Bezüglich der verbalen Kategorien, in die die Summenwerte der einzelnen Fragebogenkategorien eingeteilt werden, zeigte sich in der Kategorie Depressivität zu 98,6 % (71 von  $n = 72$ ) die Einstufung „normal“ und nur zu 1,4 % (1 von  $n = 72$ ) die Einstufung „mild“. Stärkere Ausprägungen konnten in dieser Kategorie nicht detektiert werden. In der verbalen Einschätzung der Ängstlichkeit wurde zu 100 % (72 von  $n = 72$ ) die Beurteilung „normal“ erreicht. Die Kategorie Stress erbrachte zu 90,3 % (65 von  $n = 72$ ) die Einstufung „normal“, zu 8,3 % (6 von  $n = 72$ ) „mild“ und zu 1,4 % (1 von  $n = 72$ ) die Entsprechung „moderat“. Auch hier konnten keine stärkeren Ausprägungen festgestellt werden. Die jeweiligen Häufigkeitsverteilungen der Summenwerte je DASS-Fragebogenkategorie sind in Abbildung 10-12 dargestellt.

Betrachtet man die originalen Summenwerte der Fragebogenteile vor verbaler Einstufung, zeigte sich eine entsprechend ähnliche rechtsschiefe Verteilung der Summenwerte in allen drei Kategorien mit Häufung bei und nahe 0.

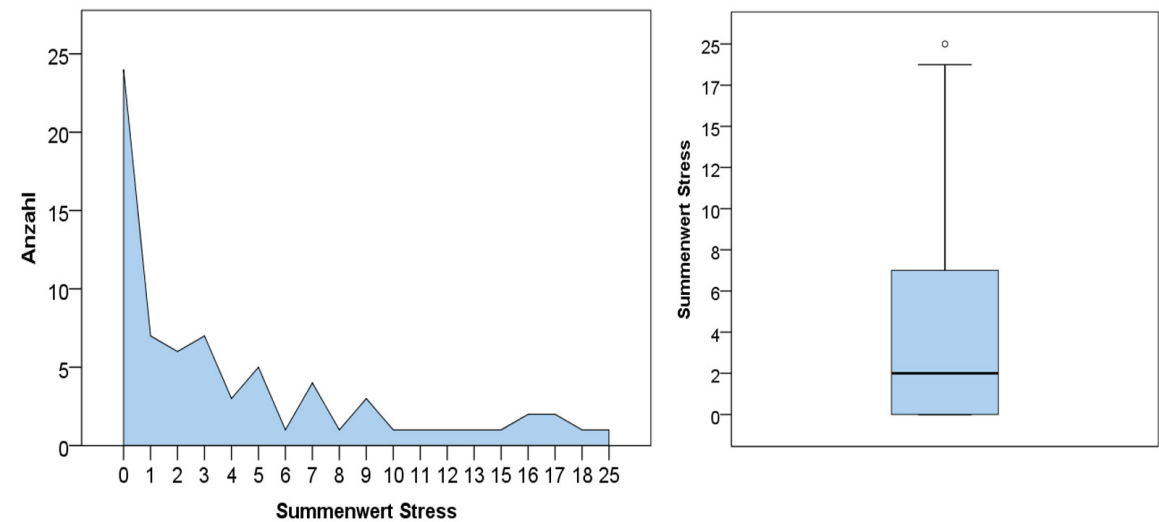


**Abbildung 10:** Häufigkeitsverteilung DASS 42-Kategorie „Depressivität“ (Summenwert)





**Abbildung 11:** Häufigkeitsverteilung DASS 42-Kategorie „Ängstlichkeit“ (Summenwert)



**Abbildung 12:** Häufigkeitsverteilung DASS 42-Kategorie „Stress“ (Summenwert)

Dichotomisiert man die Summenwerte durch den neu definierten Vergleichsparameter `_Vgl` ist die Einschätzung der Verteilung zwischen 0 und > 0 möglich (siehe Tabelle 21).

**Tabelle 21:** Häufigkeitsverteilung der DASS-Fragebogenkategorien, dichotomisierten Summenwerte nach 0 und > 0

	Depressivität		Ängstlichkeit		Stress	
Summenwert	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
0	41	56,9	25	34,7	24	33,3
> 0	31	43,1	47	65,3	48	66,7

#### 5.4.2 Korrelation DASS 42-G Kategorien mit HRV-Parametern

Im IUT zwischen den beschriebenen, DASS-basierten Kenngrößen sowie den fetalen HRV-Parametern konnten keine signifikanten Korrelationen gefunden werden, wohingegen zu den maternalen HRV-Parametern signifikante Korrelationen nachweisbar waren. Eine Übersicht der Hypothesengruppen der zugehörigen Korrelationskoeffizienten mit zugehörigen Signifikanzparametern bieten die Tabellen unter 9. Anhang („IUT-Ergebnisse der Korrelation zwischen maternalen HRV-Parametern und DASS-Parametern“).

Hierbei zeigte sich eine Korrelation zwischen dem den Summenwert „0“ von allen Summenwerten „>0“ trennenden Vergleichsparameter „Vgl“ für die drei Fragebogenkategorien Depressivität, Ängstlichkeit und Stress zur maternalen HRV. Zunehmende subjektive Ängstlichkeit, Stress und Depressivität waren dabei mit abnehmender mütterlicher HRV korreliert:

- mLF - D\_Vgl:  $r = -0,237$   $p = 0,047$
- mLF - A\_Vgl:  $r = -0,315$   $p = 0,007$
- mLF - S\_Vgl:  $r = -0,294$   $p = 0,013$

Für zunehmendes Stressempfinden der Mutter zeigte sich zudem eine Korrelation zu zunehmender maternaler Herzfrequenz:

- mmeanHR - S\_Vgl:  $r = 0,262$   $p = 0,027$ .

## 6 Diskussion

### 6.1 Kopplung maternalen und fetaler HRV

Die vorliegende Arbeit untersuchte materno-fetale Interaktionen auf der Ebene autonomer Regulation durch HRV-Analyse. Zusammenhänge zwischen maternalen und fetalen HRV bzw. Herzfrequenz waren in den Korrelationsanalysen signifikant nachweisbar. Die Ausprägung ist unter Berücksichtigung des Betrags der sich ergebenden Korrelationskoeffizienten von min. 0,11 bis max. 0,43 als gering bis mittelgradig einzustufen.

Stateunabhängig und GA-unabhängig lassen sich aus den gebildeten fetalen und maternalen HRV-Clustern signifikante Zusammenhänge zwischen maternalen HRV und fetalen HRV, fetaler vagaler Aktivität und fetaler Herzfrequenz – sowie zwischen maternalen und fetalen Herzfrequenz ablesen. Konsistent über die untersuchten Subgruppen zeigte sich hierbei ein gleichsinniger Zusammenhang zwischen maternalen und fetalen HRV-Gesamtleistung sowie maternalen und fetalen Herzfrequenz. Die Konsistenz der Nachweisbarkeit auch in den einzelnen Subgruppen sowie in den unterschiedlichen Frequenzspektren befürwortet die Hypothese einer prinzipiellen materno-fetalen Kopplung auf Grundlage gleichgerichteter neurovegetativer Aktivierung.

Betrachtet man die in der HRV enthaltenen Frequenzspektren detaillierter, können weitere Zusammenhänge vor allem unter Berücksichtigung ihrer physiologischen Bedeutung veranschaulicht werden. So fanden sich Hinweise für eine gleichsinnige vagale Aktivierung auf maternalen und fetalen Seite. Es zeigt sich beispielsweise im Gesamtdatensatz (state- und GA-unabhängig) eine positive Korrelation zwischen maternalen und fetalen HF-Komponente. Auch die gleichsinnige Korrelation zwischen maternalen LF und fetalen pNN20 kann unter Berücksichtigung der vagalen Komponente des LF-Bereichs in diesen Kontext gesetzt werden. Die weiterführenden Analysen der einzelnen Subdatensätze wiesen ebenfalls Hinweise auf eine gleichgerichtete vagale maternal-fetale Verbindung auf: Die stateunabhängigen Daten ab der 32. SSW zeigten eine signifikante gleichsinnige Korrelation zwischen maternalen HF und fetalen LF, sowie zwischen maternalen rMSSD und fetalen pNN5. Der bereits erwähnte gleichgerichtete Zusammenhang zwischen maternalen und fetalen TP fand sich neben den stateunabhängigen Messdaten auch in den Untergruppen der Tageszeit vor 12 Uhr (hier zusätzlich auch mit fetalen LF) und mit verneintem mütterlichen Schlaf. Auch die gleichsinnige Verbindung zwischen mütterlicher HF und fetalen HF war in diesen beiden Subgruppen sowie bei maternalen Rückenlage während der Aufzeichnung nachweisbar. Diese konsistenten Verbindungen vaginal betonter maternalen und fetalen HRV-Parameter stützt in ihrer kontinuierlichen Nachweisbarkeit zum einen die Hypothese der materno-fetalen

Kopplung gleichgerichteter neurovegetativer Aktivität, und zum anderen einer darin beinhalteten synchronen vagalen Aktivierung zwischen Mutter und Fet. Eine solche synchrone Ausprägung vagaler neurovegetativer Aktivierung ist dahingehend stimmig zur HRV-Gesamtkorrelation zwischen Mutter und Fet in Bezug zu setzen, als dass die Leistung in den die vagale Aktivierung repräsentierenden Frequenzbändern einen Großteil zur HRV-Gesamtleistung beiträgt. Desweiteren führt parasympathische Aktivierung neben der Herzfrequenzsenkung auch direkt zu einem Anstieg der Total-Power [TaskForce, 1996]. Zum anderen konnte in der Literatur gezeigt werden, dass Kinder von Müttern mit höherem vagalen Tonus ebenfalls einen erhöhten vagalen Tonus aufweisen [May u. a., 2010]. Dies wurde beispielsweise durch die Untersuchung fetaler HRV-Charakteristika in Schwangerschaften mit betonter sportlicher Aktivität der Mutter gezeigt [Van Leeuwen u. a., 2014], deren Effekte teils auch postnatal anhaltend, im Sinne einer fetalen Programmierung nachweisbar waren [May u. a., 2014].

Geht man nun weiterführend von der Überlegung aus, dass Sympathikus und Vagus physiologisch zumeist gegensätzliche Effekte bedingen, interessiert auch die Frage, ob sich Hinweise für einen möglichen gegenläufigen Zusammenhang dieser ANS-Komponenten zwischen Mutter und Fet finden lassen. Erschwert wird dies zum einen dadurch, dass neben der antagonistischen auch eine kontextabhängige synergistische Kopplungen dieser möglich ist, zum anderen dadurch, dass kein HRV-Parameter bislang in der Lage ist, ausschließlich sympathische ANS-Aktivierung abzubilden. Einer Betrachtung der Einzelkorrelationen innerhalb der gebildeten HRV-Cluster Aspekte eines möglichen gegenläufigen Zusammenhangs zwischen maternaler sympathischer und fetaler vagaler autonomer Aktivität konnten folgende Aspekte zugeordnet werden: In den stateunabhängigen Daten ab der 32. SSW fand sich eine gegenläufige Korrelation zwischen der maternalen Herzfrequenz und fetaler Gesamtleistung. Betrachtet man in diesem Kontext eine Herzfrequenzsteigerung als sympathisch vermittelten Effekt, so würde dieser hier mit einer verminderten Gesamtleistung einhergehen, die laut [TaskForce, 1996] einem sympathischen Effekt bzw. eine Verminderung der vagalen autonomen Aktivität entspricht. Für die relative Verminderung des vagalen Inputs in diesem Zusammenhang spricht der in selbigem Subdatensatz gefundene ebenso gegenläufige Zusammenhang zwischen mütterlicher Herzfrequenz und fetaler LF mit seiner vagalen Komponente sowie dem fetalen vagalen Marker pNN5. Der beschriebene Zusammenhang zwischen mütterlicher Herzfrequenz und fetaler TP bzw. pNN5 zeigt sich ebenso in den Subdatensätzen „2F ab 32. SSW“ und „stateunabhängig vor 12 Uhr“. Zusammengefasst können in den gefundenen Korrelationen vorsichtige Hinweise für einen Zusammenhang zwischen maternal sympathischer autonomer Aktivierung und gegensinnig veränderter vagaler feta-

ler Aktivität gefunden werden, was sich wiederum in der Hypothese einer insgesamt synchronen ANS-Kopplung zwischen Mutter und Fet im Sinne einer möglichen Anpassung der sympatho-vagalen Balance integrieren lässt.

Der beschriebene gegensätzliche Zusammenhang zwischen maternaler Herzfrequenz und fetaler HRV kann jedoch auch im Kontext der gleichsinnigen materno-fetalen HRV-Kopplung dahingehend eingeschätzt werden, dass physiologisch eine gegensinnige Verbindung zwischen Herzfrequenz und HRV im selben Individuum besteht, also eine steigende Herzfrequenz mit abnehmender HRV einhergeht. Argumentiert man also eine steigende maternale Herzfrequenz über die nachgewiesene signifikante Korrelation zur steigenden fetalen Herzfrequenz (gleichsinnige Kopplung), besteht über die intraindividuelle gegenläufige Verknüpfung zur HRV eine plausible Begründung der Kopplung zur sinkenden fetalen HRV.

Die sich abbildenden materno-fetalen Korrelationen zeigen, dass sich die autonome Aktivität von Mutter und Fet in die gleiche Richtung verändern. So können sie insgesamt als eine synchrone ANS-Aktivierung zunächst unabhängig von Gestationsalter oder fetalem neurovegetativen Verhaltenszustand (State) betrachtet werden. Unter Annahme der Hypothese einer maternal-fetalen Kopplung entspräche dies wiederum einem quantitativen Ausdruck für die Kopplung auf Ebene neurovegetativer Aktivierung. Ausgangspunkt dieser Kopplungsuntersuchungen war die Überlegung, dass während der Schwangerschaft in der funktionell so eng verbundenen Existenz zweier Individuen zwangsläufig eine Interaktion gegeben sein muss. Aus der durchgeführten Korrelationsanalyse kann jedoch keine direkte Ursache-Wirkungs-Beziehung im Sinne zielgerichteter Kommunikation geschlussfolgert werden, ebenso muss eine Koinzidenz physiologischer Phänomene sowie ein Überlappen dieser Möglichkeiten in Betracht gezogen werden.

Hierbei berücksichtigt werden muss, dass die verwendete HRV-Analyse sich auf die Betrachtung der Rhythmik der Herzfrequenzvariabilität gründet. Da diese wiederum abhängig von der individuellen Reagibilität des ANS jedes Individuums ist, andererseits jedoch auch den übergeordneten Reaktionsmustern der autonomen Aktivierung unterliegt, erscheint eine gleichsinnige Reaktion des ANS der Mutter und des ANS ihres genetisch eigenen Kindes als physiologisch plausibel. Auch unterliegen beide Organismen letztlich kontinuierlich und zeitgleich der Exposition von externen Einflüssen, was neben direkt genetisch-verwandtschaftlichen Gemeinsamkeiten auch einen epigenetischen Einfluss und ggf. hieraus resultierende ähnliche Reaktionsmuster im Sinne von perinatalen Programmierungsprozessen auf z.B. molekularer, zellulärer und funktionell-regulatorischer Ebene des ANS ermöglichen kann.

Geht man von der prinzipiellen Notwendigkeit und dem möglichen Nutzen einer Inter-

aktionsmöglichkeit zwischen Mutter und Fetus aus, erscheint jedoch auch die Kopplung im Sinne einer funktionellen Interaktion als physiologisch plausibel. Die vorgestellten möglichen Kopplungsmechanismen zeigen, dass eine Vielzahl möglicher Wege hierfür vorhanden sind. Auch in der Betrachtung dieser lässt sich eine prinzipiell synchrone Aktivierung auf maternaler und fetaler Seite integrieren:

Auf Ebene der uteroplazentaren Perfusionsverhältnisse lässt z.B. eine Situation mit vagal dominierter ANS-Aktivität, also z.B. Entspannung, eine mögliche Vasodilatation und gute Perfusion auf mütterlicher Seite annehmen. Dieses als Voraussetzung für eine entsprechend gute uteroplazentare Perfusion mit möglichst optimaler Versorgung auf fetaler Seite kann wiederum die Grundlage für fetales Wohlbefinden und eine ebenso vagal-dominierte neurovegetative Situation bilden. Ebenso kann eine mit sympathisch-bedingter Vasokonstriktion verbundene Situation mit konsekutiver Perfusionsreduktion, wie sie z.B. im Sinne einer Widerstandserhöhung der Aa. uterinae dopplersonographisch bei hochhängstlichen schwangeren Frauen gezeigt werden konnte [Teixeira u. a., 1999] und möglicher konsekutiver Versorgungslimitierung eine gleichgerichtete Veränderung auf fetaler Seite in das Konzept gleichsinniger materno-fetaler Kopplung integriert werden. Die direkte Übertragung von Informationen über Transmitter oder Hormone bietet bei der Annahme, dass diese auf maternaler sowie fetaler Seite gleichgerichtete Effekte bedingen, den direktesten Kopplungsweg, eine transplazentare Übertragung voraussetzend. Diesbezüglich wäre auch eine wechselseitige Beeinflussung und ggf. Kommunikation möglich.

Letztlich kann aus der gezeigten gleichsinnigen Kopplung maternaler und fetaler neurovegetativer Aktivierung jedoch keiner der dargestellten Kommunikationspathways bestätigt oder widerlegt, noch in Richtung oder Priorität präzisiert werden. Zudem müssen weitere mögliche Kopplungswege in Betracht gezogen werden, wie z.B. Informationsübertragung über mechanische Phänomene wie Schwingungen oder Druckveränderungen. Diesbezüglich könnte auch eine akustische Wahrnehmung der maternalen Herzaktivität durch den Feten [Porcaro u. a., 2006] einen möglichen Kopplungsmechanismus darstellen [Van Leeuwen u. a., 2014]. Auch fetale Bewegungen bieten einen weiteren Ansatz der Kopplung, der im Folgenden in der Betrachtung des Einflusses des fetalen neurovegetativen Verhaltenszustandes (States) näher beschrieben wird. Eine Kopplung zwischen Mutter und Fet erscheint trotz möglicher Koinzidenzphänomene auch unter Betrachtung der physiologischen Möglichkeiten einer Signalübertragung plausibel.

Bei der allgemeinen Ergebnissichtung fielen Hinweise für stärkere Zusammenhänge (größere Beträge der Korrelationskoeffizienten) in den Daten ab der 32. SSW und im aktiven fetalen State 2F auf. Nachfolgend soll daher zunächst der Einfluss des Gestationsalters und der fetal-

len neurovegetativen Verhaltenszustands auf die materno-fetale Kopplung der Herzfrequenzvariabilität beleuchtet werden.

### **6.1.1 Einfluss des Gestationsalters auf die materno-fetale HRV-Kopplung**

Eine Fragestellung der vorliegenden Untersuchung stellte der mögliche Einfluss des Gestationsalters auf die feto-maternale Kopplung der HRV dar. Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen sowohl der GA-separierten Datensätze, als auch der gezielten statistischen Vergleiche der sich ergebenden Korrelationskoeffizienten unter diesem Gesichtspunkt suggerieren eine Beeinflussung der feto-maternalen Signatur durch das Schwangerschaftsalter.

Beobachtet wurden in der reinen materno-fetalen Kopplungsuntersuchung der stateunabhängigen Datensätze vor der 32. SSW nur einzelne signifikante Korrelationen, die jedoch konsistent zum Gesamtdatensatz in die positive Verbindung zwischen maternaler und fetaler Gesamtleistung einzuordnen sind. In den Daten ab der 32. SSW zeigten sich zum einen mehr signifikante Korrelationen mit zudem steigender Ausprägungsstärke der Korrelationskoeffizienten zwischen maternaler HRV und fetaler HRV, vagaler Aktivität und Herzfrequenz. Neu trat ab der 32. SSW (stateunabhängig) der gegenläufige Zusammenhang zwischen maternaler Herzfrequenz und fetaler HRV auf. Im gezielten Gruppenvergleich der materno-fetalen Korrelationskoeffizienten mittels Fisher Z-Transformation ergaben sich die meisten signifikanten Gruppenunterschiede in den die GA-Abhängigkeit hinterfragenden Untersuchungen. Die Frage ob signifikante Unterschiede der materno-fetalen Korrelationskoeffizienten vor bzw. ab der 32. SSW stateunabhängig bestehen, erbrachte für die Kopplung der maternalen Herzfrequenz und fetaler HRV die erneute Bestätigung keiner signifikanten Korrelation vor der 32. SSW und die signifikante negative Kopplung ab der 32. SSW mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den beiden so definierten Schwangerschaftsaltersklassen.

Die Ergebnisse des gestationsaltersabhängigen Gruppenvergleichs der Kopplung maternaler Herzfrequenz und fetaler Schwankungsbreite als Teil der HRV stellten sich stateunabhängig und in den 2F-Daten different dar: Stateunabhängig besteht vor der 32. SSW keine signifikante und ab der 32. SSW eine gegensinnige Korrelation. Im fetalen State 2F zeigten sich hingegen eine gleichsinnige Kopplung vor der 32. SSW und eine gegensinnige Kopplung nach der 32. SSW. Geht man davon aus, dass auf fetaler Seite die Schwankungsbreite sowohl sympathisch als auch vagal beeinflusst sein kann, und bedenkt man, dass es im dritten Trimenon zu einer Reifung des Vagus bzw. zu einer graduellen Reduktion der sympathovagalen Balance kommt [David u. a., 2007], ist die sowohl stateunabhängig als auch in 2F gezeigte negative Korrelation zwischen maternaler Herzfrequenz und fetaler Schwankungsbreite plausibel: Die maternale Herzfrequenz steigt sympathisch vermittelt an, was verbunden mit

einer Abnahme der Schwankungsbreite, nach der 32. SSW durch den reifen Vagus einhergeht. Allerdings ist auch eine Erklärung des Effekts durch die physiologische Zunahme der mütterlichen Herzfrequenz sowie der physiologischen Reifung des autonomen Nervensystems des Feten im Schwangerschaftsverlauf erklärbar. Die gleichsinnige Korrelation vor der 32. SSW im State 2F kann in diesem Kontext mit einer bis dahin noch unausgereiften neurovegetativen Koordination und auch der vagalen Unreife interpretiert werden (maternale Herzfrequenz steigt sympathisch vermittelt, was verbunden mit einer Abnahme der Schwankungsbreite, vor der 32. SSW. noch eventuell noch eher sympathisch moduliert, einhergeht). Auch unter Berücksichtigung, des bereits dargestellten Zusammenhangs, dass HR und HRV innerhalb eines Individuums negativ korreliert sind [Lange u. a., 2005], sowie dass maternale und fetale Herzfrequenz eine durchgängige positive Korrelation aufwiesen, kann die negative Kopplung aus maternaler Herzfrequenz und fetaler HRV ab der 32. SSW als Hinweis für physiologische fetale Reifungsprozesse interpretiert werden. Dies kann auch unter dem Aspekt der vorgestellten Kopplungseffekte, also z.B. einer steigenden maternalen sympathovagalen Balance mit konsekutiver Transmitterfreisetzung, Gefäßtonus- und somit Perfusionsveränderung mit fetaler sympathischer Aktivierung, relativer Abnahme der fetalen vagalen Aktivität und damit der fetalen HRV in Einklang gebracht werden.

Die Komplexität der Abhängigkeit der materno-fetalen Kopplung vom Gestationsalter erklärt sich über die zahlreichen simultan ablaufenden und gleichzeitig mit dem Gestationsalter in Dynamik befindlichen Prozessen während einer Schwangerschaft. Die Reifung der autonomen Regulationsmechanismen des Feten bedingt eine bessere Koordination der diversen Körperfunktionen auf äußere Einflussfaktoren mit fortschreitender Schwangerschaftsdauer. Hiervon ausgehend könnte also eine sich entwickelnde gewisse fetale Unabhängigkeit vom maternalen Einflüssen durch die sich verfeinernden autonomen Regulationsprozesse proklamiert werden. Betrachtet man jedoch die direkte Abhängigkeit des Feten hinsichtlich der Perfusion und Versorgung mit unter anderem Nährstoffen und Sauerstoff durch die Mutter, muss auch eine Limitierung einer solchen regulatorischen Unabhängigkeit gegeben sein. Verschlechtert sich also die Versorgungslage, z.B. durch verminderte Perfusion der Plazenta, muss ab einem bestimmten Ausmaß zwangsläufig ein Effekt auf den Feten erkennbar sein. Mit fortschreitendem Gestationsalter, damit verbundenen wachsendem Feten und gleichzeitig alternder fetoplazentarer Einheit, könnte ein stärkerer Einfluss von Versorgungshindernissen ebenso eine stärkere Kopplung zwischen maternalem und fetalen autonomen Aktivierungsniveau erklären. Eine direkte Übertragung von Botenstoffen zwischen Mutter und dem Feten im Rahmen der zunehmenden Durchlässigkeit der Plazentaschranke mit zunehmendem Gestationsalter könnte ebenso ein Argument einer betonten Kopplung im Schwan-



gerschaftsverlauf darstellen. Dies relativiert sich jedoch durch die Tatsache, dass z.B. Steroidhormone die Plazentaschranke von Haus aus passieren können. Zudem ist die Plazenta in der Lage 50-90 % des mütterlichen Kortisols mittels des Enzyms 11-HSD-2 in Kortison, die biologisch inaktivere Form des Kortisols, umzuwandeln [Seckl, 1997] und die Aktivität dieses Enzyms steigt im Schwangerschaftsverlauf tendentiell an [Majzoub u. Karalis, 1999]. Hiervon gesondert betrachtet werden müssen jedoch die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, die nicht plazentagängig sind [Rath u. a., 2010]. Eine stärkere Übertragung auf den Feten mit abnehmender Plazentaschrankenfunktion mit steigendem GA ist hier also plausibel. Zudem kann die durch diese Botenstoffe verursachte Vasokonstriktion wiederum eine Perfusionseinschränkung hervorrufen. Indirekt wirken die maternalen Stresshormone auch auf die Freisetzung plazentaren CRH. Es stimuliert auf fetaler Seite wie auch das vom Feten endogen gebildete CRH die Hypophyse zur ACTH-Freisetzung, was außerdem die Kortisol-Produktion in der NNR anregt. Dieser Regelkreis unterliegt gegen Schwangerschaftsende statt des normalen negativen Feedbacks auch einer positiven Rückkopplung, was physiologischer Weise eine finale fetale Reifeinduktion sowie eine Konditionierung der Gebärmutter für Wehentätigkeit darstellt. Ein exogener Stimulus könnte also hypothetisch eine ausgeprägtere Kopplung zwischen Mutter und Fet gegen Schwangerschaftsende bedingen. Zudem ist unter Berücksichtigung einer möglichen veränderten neuroendokrinen Stressantwort auf fetaler Seite in Abhängigkeit von maternalen Einflüssen [Weinstock, 1997; Huizink, 2000] und der Erkenntnis, dass die maternale HPA-Achse in die frühe neuroendokrine Programmierung des Feten eingebunden ist [Matthews, 2000] eine mögliche im Schwangerschaftsverlauf erlernte autonome Reaktion seitens des Feten, die eine synchrone Reaktion zum mütterlichen ANS auf gleiche Stimuli bewirkt begründbar. Eine Wichtung der beschriebenen Effekte und Mechanismen ist allerdings nur schwerlich möglich.

Auch berücksichtigt werden müssen in dieser Betrachtung die Veränderungen auf maternaler Seite mit fortschreitendem Gestationsalter. So kommt es im Schwangerschaftsverlauf zu einer maternalen Herzfrequenzsteigerung und einer reduzierten HRV [D'Silva u. a., 2014]. Die erst nach der 32. SSW auftretende Kopplung zwischen mütterlicher Herzfrequenz und fetaler Schwankungsbreite könnte also auch eine zufällige Koinzidenz zweier physiologischer Entwicklungen (Zunahme der HR auf maternaler Seite und Abnahme der Schwankungsbreite auf fetaler Seite) sein.

Ein signalanalytischer Ansatz zur Erklärung einer betonten Kopplung maternaler und fetaler HRV-Charakteristika in der fortgeschrittenen Schwangerschaft bietet die Überlegung, dass mit zunehmendem Gestationsalter neben der Reifung des fetalen autonomen Nervensystems, die mit der 32. SSW bezüglich Vagus und Sympathikus [Rudolph, 2012] weitestgehend ab-

geschlossen sein sollte, auch eine Entwicklung der fetalen Herzfrequenzrhythmik vonstatten geht [Yoshizato u. a., 1994]. Die Signalmorphologie der Herzfrequenzvariabilität zwischen Mutter und Fet wird einander hierdurch ähnlicher und damit für eine Kopplungsanalyse besser geeignet.

Die materno-fetale Kopplung auf Ebene der autonomen neurovegetativen Regulation zeigt sich also, wie erwartet, beeinflusst durch Effekte der Reifung und des Schwangerschaftsalters. Die sich fetalerseits entwickelnde vagale Prädominanz [Dalton u. a., 1983; Yoshizato u. a., 1994] in Bezug auf das ANS müssen dabei ebenso wie eine zunehmende zentrale und höher-kortikale koordinative Kompetenz [Sachis u. a., 1982] in Betracht gezogen werden. Diese Prozesse gipfeln in etwa mit Erreichen der 32. SSW, was in Untersuchungen an Frühgeborenen [Longin u. a., 2006] und intrauterinen Feten [David u. a., 2007] gezeigt werden konnte. Weiterhin muss eine parallel vorliegende Beeinflussung möglicher weiterer materno-fetaler Kopplungsmechanismen (Plazentaschrankenveränderungen mit veränderter Transmitterpassage, Änderungen der Perfusionsverhältnisse, Reifung fetaler Verhaltens- und Bewegungsmuster) mit fortschreitendem Gestationsalter in Betracht gezogen werden.

### **6.1.2 Einfluss des fetalen States auf die materno-fetale HRV-Kopplung**

Wie in den vorausgegangenen Betrachtungen bereits angeklungen fiel bereits in der Ergebnissichtung der nach fetalem State separierten Daten der Eindruck der in Ausprägungsstärke zunehmenden materno-fetalen Korrelationen im fetalen State 2F auf. Hierbei konnte im fetalen State 1F keine signifikante materno-fetalen Korrelation der HRV nachgewiesen werden. Unter Berücksichtigung der im fetalen State 1F charakteristischen schmalen Oszillationsbreite der fetalen Herzfrequenz sowie der höheren Komplexität über kurze Zeithorizonte [Hoyer u. a., 2009] ist eine gewisse Unabhängigkeit von maternal bestimmten Herzfrequenzmustern daher als plausibel und im Sinne einer fetalen Entkopplung im State 1F einzustufen. Die Korrelationsanalyse des Subdatensatzes 2F erbrachte GA-unabhängig erneut hochsignifikant die gleichsinnige Verbindung zwischen maternaler und fetaler Herzfrequenz. Zusätzlich besteht hier jedoch die Kopplung zwischen maternaler medianer Herzfrequenz und fetaler basaler Herzfrequenz (fbase10), die in der Analyse des Gesamtdatensatzes nicht nachweisbar war. Der aktive Schlaf (2F-State) stellt dabei einen fetalen Zustand dar, der durch Aktivität und Bewegung des Feten und damit einer höheren Anzahl an autonom zu regulierenden Prozessen gekennzeichnet ist. Damit bietet er im Vergleich zum fetalen State 1F tendenziell mehr vagale und sympathische Aktivität [Schneider u. a., 2008]. Betrachtet man das charakteristische Herzfrequenzmuster im jeweiligen neurovegetativen Verhaltenszustand, so sind im State 1F neben der stabil geringen Oszillationsbreite nur vereinzelt Ak-

zelerationen kennzeichnend, wohingegen der aktive fetale Schlaf (State 2F) eine breitere Oszillationsbreite sowie Akzelerationen in Verbindung mit fetalen Bewegungen bietet [Lange u. a., 2009; Nijhuis u. a., 1982], siehe auch Tabelle 3. Im Bereich der Herzfrequenz sind jedoch zwischen 1F und 2F keine generellen signifikanten Unterschiede Herzfrequenz bei Feten beschrieben worden [Schneider u. a., 2008].

Im Bewusstsein des Vorhandenseins eines Einflusses des Schwangerschaftsalters wurden die stateabhängigen Analysen in den gebildeten GA-Clustern separiert durch die 32. SSW durchgeführt, und deren Resultate für den statistischen Gruppenvergleich der Korrelationskoeffizienten herangezogen. Dabei konnten auch hier nur für den aktiven fetalen Schlaf (2F) signifikante Korrelationen gefunden werden. Vor der 32. SSW zeigte sich neben der Kopplung der maternalen und fetalen Herzfrequenz zusätzlich eine Kopplung der fetalen und maternalen HRV positiv, konkordant zur Korrelationsanalyse des Gesamtdatensatzes. Ab der 32. SSW im State 2F fanden sich insgesamt die größten Beträge der Korrelationskoeffizienten und zusätzlich neu ein signifikanter gegenläufiger Zusammenhang zwischen maternaler Herzfrequenz und fetaler HRV bzw. fetaler vagaler Aktivität. Diese Kopplung zwischen maternaler Herzfrequenz und der fetalen pNN5 als vagalem Parameter ist auch im stateabhängigen Gruppenvergleich der Korrelationskoeffizienten (im GA-Bereich ab der 32. SSW) der einzig statistisch signifikant nachweisbare Gruppenunterschied zwischen den materno-fetalen Korrelationen in Abhängigkeit des betrachteten fetalen States. Im State 1F zeigt sich diese als nicht signifikant, während sie in 2F wie beschrieben signifikant und negativ ausfällt (ein sympathisch vermittelter Anstieg maternaler Herzfrequenz steht hier also nachweisbar in Verbindung mit fetaler verminderter vagaler Aktivität). Dies würde bedeuten, dass eine Kopplung zwischen Mutter und Fet betont im aktiven State nachweisbar ist. Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz kann eine eigenständigere Regulation des Feten im State 1F sein und für eine stärkere Abhängigkeit dieser vom vegetativen Tonus der Mutter im energieintensiveren State 2F sprechen.

Bedenkt man also, dass der aktive fetale Schlaf (State 2F) u.a. gekennzeichnet ist durch mehr fetale Bewegung, bestehen hier also im Verhältnis zum ruhigen State mehr Prozesse, wie z.B. Bewegungen, die eine Adaptation der autonomen Situation durch den Feten bedürfen. Eine stärkere Beeinflussung dieser dynamischen Regulation durch äußere Einflüsse, vor allem auch hinsichtlich der Perfusion und Versorgung des Feten, ist daher denkbar. Andersherum kann auch die Wahrnehmung der werdenden Mutter dieser aktiven Phasen des Ungeborenen, z.B. durch Bewegungen und Lagewechsel, zum einen beruhigen, allerdings auch situativ unterschiedliche Beschwerden, wie Harndrang oder Schmerzen, hervorrufen. Vor allem die fetale intrauterine Bewegung verdient in diesem Zusammenhang eine beson-

dere Berücksichtigung, da sie zum einen unterschiedliche Ausprägungen in den einzelnen fetalen Verhaltenszuständen einnimmt und zum anderen einer GA-abhängigen Reifung von unkoordinierten zu flüssigen Bewegungsmustern unterliegt [Grant-Beuttler u. a., 2011; Kurjak u. a., 2006; Vries u. a., 1982]. Untersuchungen an Tiermodellen geben zudem Hinweise für ein unterschiedliches fetales Verhalten als Reflexion der Ontogenetik und Anpassung an die intrauterine Umgebung und Reifung [Robinson u. Smotherman, 1987; Robinson, 1990]. Fetale Bewegungen treten bereits im ersten Trimenon auf [Reinold, 1971], wobei die Mehrheit aller fetalen Bewegungsmuster bereits in der 14. SSW vorhanden sind [Merz u. Bahlmann, 2002]. Die fetalen Bewegungen sind etwa ab der 18. SSW durch die werdende Mutter wahrnehmbar [Hertogs u. a., 1979] und können Emotionen [Raynes-Greenow u. a., 2013] mit möglichen autonomen Tonusveränderungen bedingen. Da fetale Bewegungen im State 1F eher zufällige Unterbrechungen der körperlichen Stille (sog. Startles) darstellen, wohingegen der State 2F auch Körpermassenbewegungen (Streckung und Retroflexionen) sowie Arm- und Beinbewegungen bietet [Lange u. a., 2009; Nijhuis u. a., 1982], ist auch hier eine veränderte Kopplung in Abhängigkeit des fetalen States erklärbar. Die fetale motorische Aktivität ist daher als weiterer Kopplungsmechanismus im Sinne eines Kommunikationsweges zwischen Fetus und Mutter unter Berücksichtigung der anderen Kopplungswege, ihrer Interaktionen sowie der überlagernden GA-abhängigen Reifungsprozesse und Abhängigkeit vom fetalen neurovegetativen Verhaltenszustand zu diskutieren.

### **6.1.3 Einfluss des selbstberichteten maternalen Schlafs auf die materno-fetale HRV-Kopplung**

Der Vergleich zwischen Aufzeichnungen in denen die Mutter zeitweise geschlafen hat und solchen ohne Schlaf sollte eine weitere Einschätzung der mütterlichen Situation während des ruhigen Liegens ermöglichen. Hierbei wurde davon ausgegangen, dass das Einschlafen Ruhe und Entspannung voraussetzt. Auf Ebene der Herzfrequenzvariabilität ist dabei davon auszugehen, dass Schlaf leichter eintritt, wenn eine parasympathisch betonte autonome Situation vorliegt und dass die parasympathische Aktivität nach dem Einschlafen ansteigt [Rosenhagen, 2007].

Lediglich ein Korrelationspaar zeigt sich jedoch von dieser Einteilung signifikant unterschiedlich beeinflusst: maternale Gesamtleistung (mTP) – fetale Komplexität (fATI\_scale2). Dieser Zusammenhang stellt sich nur ohne maternalen Schlaf als signifikant dar. Allerdings ist der Korrelationskoeffizient negativ, beschreibt also einen Zusammenhang zwischen steigender maternaler Gesamtleistung und sinkender fetaler Komplexität. Eine mögliche Erklärung der Korrelation dieser HRV-Parameter zwischen Mutter und Fet stellt die Verbin-

dung über eine regelmäßigere mütterliche Atmung und damit einhergehender Sinusarrhythmie dar. Hier überrascht der fehlende Nachweis in den Datensätzen mit eingetretenen Schlaf der Mutter dahingehend, dass eine solche gleichmäßigere Atmung in tieferer Entspannung und eben Schlaf erwartet worden wäre. Bedenken muss man an dieser Stelle, dass dieser temporäre Schlaf retrospektiv durch die Probandin berichtet wurde und eine Schlaftiefe oder -dauer nicht quantifiziert werden konnte. Zusammenfassend kann ein Einfluss maternalen Schlafes während der Messung daher nicht komplett ausgeschlossen, aber als in unserem Setting vernachlässigbar klein betrachtet werden.

#### **6.1.4 Einfluss der maternalen Liegeposition auf die materno-fetale HRV-Kopplung**

Die Vergleiche der maternalen Liegepositionen während der Messungen (Rückenlage, Links-, Rechtsseitenlage) erbrachten, insofern die einzelnen Subgruppen signifikante Korrelationspaare aufwiesen, keine signifikanten Gruppenunterschiede. Dieses Resultat steht im Einklang mit der Arbeit von Armstrong et al. 2011, die in verschiedenen maternalen Körperpositionen (Sitzen, Rückenlage, linke und rechte Seitenlage) zwar durchaus eine Beeinflussung der mütterlichen Hämodynamik zeigen konnten, bei den gesunden Feten dieser Probandinnen jedoch keine Veränderung der Herzfrequenz fanden [Armstrong u. a., 2011]. Die in unseren Messungen zum Teil auf maternalen Wunsch verwandte Seitenlage scheint also keinen, bzw. einen vernachlässigbar kleinen Einfluss auf die materno-fetale Kopplung zu haben. Dies ist insofern stimmig, wenn man bedenkt, dass die Liegeposition während der Aufzeichnung nach maternalem Befinden gewählt wurde (z.B. Bevorzugen einer links ausgerichteten Seitenlage bei Unwohlsein in Rückenlage, was auf eine Cava-Kompressionssymptomatik hinweisen und dieser somit vorbeugen kann). Damit war von einer „optimalen“ Lage auszugehen.

Allerdings ist anzumerken, dass nur in der Subgruppe der mütterlichen Rückenlage signifikante materno-fetale Korrelationen nachweisbar waren, was unter der Berücksichtigung etwaiger hämodynamischer Veränderungen mit möglicher konsekutiver autonomer Tonusänderung, entsprechender Transmitterfeisetzung und Perfusionsveränderung ein indirekter Hinweis für eine lageabhängig veränderte materno-fetale Kopplung darstellen könnte. Zwar wurden die Korrelationsanalysen GA-partialisiert durchgeführt, doch wäre auch hier die detaillierte Untersuchung einer möglichen GA-Abhängigkeit durch longitudinale Untersuchungen interessant, da mit steigendem Schwangerschaftsalter und zunehmendem Uterusvolumen und -gewicht ein etwaiger Einfluss an Relevanz gewinnen sollte. Auch wäre ein intraindividueller Vergleich der Lagevariation (z.b. einer Probandin an einem Messtermin jeweils eine Messung je Liegeposition) ein interessanter Ansatz. Eine solche „Zwangsla-

gerung“ der Mutter wäre jedoch im Vergleich zur im vorliegenden Messablauf gewählten „Lagerung nach subjektivem Wohlbefinden“ ethisch kritisch zu hinterfragen, zumal aus klinischer Erfahrung anzunehmen ist, dass eine Beeinträchtigung der Perfusionsverhältnisse folgen kann.

### **6.1.5 Einfluss der Tageszeit auf die materno-fetale HRV-Kopplung**

Bezüglich eines möglichen Effektes der Tageszeit der Datenaufzeichnung erfolgte der Gruppenvergleich zwischen Messungen vor und ab 12 Uhr innerhalb eines Arbeitstages (8 bis 18 Uhr). Ausgangspunkt der Überlegungen war die physiologischerweise zirkadiane Rhythmik der HRV bei Erwachsenen [Sammito u. a., 2014] und die auch in der Schwangerschaft erhaltenen hormonellen Schwankungen im Tagesverlauf [Mastorakos u. Ilias, 2003], sowie die Verteilung der Messungen vor bzw. nach der hypothetischen Hauptmahlzeit des Tages. Lediglich die Korrelation zwischen der maternalen Leistung im LF-Bereich und der fetalen Gesamtleistung erbrachten einen signifikanten Gruppenunterschied. Dieser beschreibt eine signifikante gleichgerichtete Kopplung vor 12 Uhr, während in den Daten nach 12 Uhr kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden konnte. Die gleichsinnige Verbindung dieser fetalen Frequenzparameter mit ihrer vagalen Komponente gibt einen Hinweis auf eine betonte materno-fetale Kopplung in den Vormittagsstunden. Die Literatur hingegen beschreibt die Tageszeit betreffend eine gesteigerte fetale Aktivität in den Abendstunden [Lunshof u. a., 1998; Babazadeh u. a., 2005]. Da o.g. Zusammenhang jedoch der einzige signifikant nachzuweisende Effekt war, scheint in der vorliegenden Untersuchung, das Zeitfenster eines Arbeitstages betreffend, welches die späten Abendstunden sowie die Nacht nicht abbildet, die materno-fetale autotome Kopplung plausibel nicht relevant beeinflusst von der Tageszeit.

## **6.2 Einfluss des subjektiven maternalen Empfindens von Depressivität, Ängstlichkeit und Stress auf die maternale und fetale Herzfrequenzvariabilität**

Die Auswertung der DASS-Fragebogen-Resultate als Versuch der subjektiven Quantifizierung mütterlichen Depressivitäts-, Ängstlichkeits- und Stressempfindens bestätigt zunächst die Auswahl der Probandinnen nach Ein-/Ausschlusskriterien als „Normalgruppe“. In allen Kategorien bewegten sich die Fragebogenresultate zum Großteil im Bereich der verbalen Einstufung „normal“ (Kategorie Depressivität zu 98,6 %, Kategorie Ängstlichkeit zu 100 %, Kategorie Stress zu 90,3 %), sodass sich die nachfolgenden Betrachtungen ausdrücklich auf Nuancen des Normalbereiches in diesen Kategorien bewegen. Um in diesen Kategorien wei-

ter differenzieren zu können, erfolgte eine Dichotomisierung der Summenwerte zwischen „0“ und „> 0“, da eine rechtsschiefe Verteilung der Summenwerte mit Häufung bei und nahe 0 aufgefallen war. Mit diesen neuen Variablen erfolgte die Analyse der Korrelation zwischen der subjektiven maternalen Einschätzung von Depressivität, Ängstlichkeit und Stress und der fetalen bzw. maternalen HRV.

Die Untersuchung des Zusammenhangs zur maternalen HRV zeigte, dass zum einen die Leistung im maternalen LF-Bereich mit allen Fragebogenkategorien (nach Dichotomisierung) negativ korreliert ist und zum anderen ein gleichsinniger Zusammenhang zwischen der maternalen Herzfrequenz zur Stress-Kategorie des DASS besteht. Es ergibt sich also eine Verminderung der Leistung in einem vagal-mitbeeinflussten Spektralbereich bei subjektiv gesteigert empfundener Depressivität, Ängstlichkeit bzw. Stress, was wiederum die Ausgangsüberlegung einer Beeinflussung der autonomen mütterlichen Situation durch das subjektive Empfinden stützt. Eine verringerte maternale HRV wurde in der Literatur z.B. auch bei berichteter Angststörung von Schwangeren [Braeken u. a., 2013] gezeigt. Bei psychosozialen Stress hingegen konnte eine Abnahme der HF bei steigendem LF/HF-Verhältnis bei Schwangeren nachgewiesen werden [Klinkenberg u. a., 2009]. Auch die Annahme einer gesteigerten maternalen Herzfrequenz durch subjektiv empfundenen Stress hat sich bestätigt. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Ergebnissen von Kim et al., die die HRV-Analyse zur Quantifizierung der durch Stress beeinflussten ANS-Aktivität nutzten [Kim u. a., 2008]. Nochmals ausdrücklich betont werden soll, dass diese Zusammenhänge innerhalb der nicht-pathologischen Norm detektiert wurden.

Zwischen der subjektiven maternalen Situation und den Parametern der fetalen HRV konnte allerdings keine signifikante Hypothesengruppe von Korrelationspaaren gefunden werden. Dies steht in Einklang der Ergebnisse von [Dierckx u. a., 2009] und konträr zu [DiPietro u. a., 2008]. Da in der Kopplungsanalyse zwischen maternaler und fetaler autonomer Situation objektiv repräsentiert durch HRV-Parameter jedoch verschiedene Zusammenhänge nachgewiesen werden konnten, stellt sich die Frage warum dies bei der Verwendung mütterlicher subjektiver Einschätzungen nicht der Fall ist. Zunächst könnte man eine eingeschränkte Introspektionsfähigkeit der Probandinnen zur Einschätzung ihrer Situation anführen, was sich jedoch relativiert insofern sich zur maternalen HRV eindeutige und plausible Korrelationen fanden. Auch zu berücksichtigen ist ein etwaiger „Gewöhnungseffekt“ an die Einschätzung mittels des Fragebogens, aufgrund des z.T. longitudinalen Messprotokolls, in dem die Probandinnen vor jeder Messung den Bogen ausfüllten. So fiel in der Sichtung der Fragebögen z.T. eine „Vereinfachung“ der Beantwortung durch wiederholtes durchgängiges Markieren der Antwortmöglichkeit „0“ in aufeinanderfolgenden Fragebögen derselben Probandin

auf. Dies trifft nicht auf alle Versuchspersonen zu, sollte aber bei einer Einschätzung der Effektstärke berücksichtigt werden. Auch zeigt sich in der Betrachtung der Fragebogenkategorien in Verbindung mit den maternalen HRV-Parametern lediglich der Zusammenhang zu einem Spektrum der maternalen Leistung und der Herzrate. Da in den maternal-fetalen HRV-Korrelationen wie beschrieben aber auch viele andere Parameter enthalten sind, überrascht die fehlende Kopplung der subjektiven DASS-Kategorien zur fetalen HRV kaum. Argumentiert man allerdings konsekutiv weiter, dass wenn das subjektive Empfinden der Mutter (repräsentiert durch die DASS-Summenwerte) einen Einfluss auf die maternale LF-Komponente und Herzfrequenz hat und diese wiederum in mehreren signifikanten Korrelationen zu fetalen HRV-Parametern stehen, kann ein Einfluss der subjektiv empfundenen mütterlichen Situation auf den Feten nicht prinzipiell ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend lässt sich also sowohl ein Zusammenhang zwischen der subjektiven Situation der Mutter und deren HRV herstellen. Ein direkter Einfluss der subjektiven maternalen Wahrnehmung von Depressivität, Ängstlichkeit und Stress auf die fetale autonome Regulation konnte nicht nachgewiesen werden. Hieraus resultierend zeigt sich die autonome Regulation des menschliche Fetus im Rahmen psychologisch normaler subjektiver Belastung der Mutter geschützt vor deren direkten Einfluss.

### 6.3 Methodenkritik

Methodisch bietet die vorliegende Arbeit erstmalig eine explorative Kopplungsanalyse zwischen maternalen und fetalen HRV-Parametern. Diese umfassende Betrachtung bildete den Ausgangspunkt, um auch kleine Zusammenhänge zu detektieren und nicht durch zu konservative Parameterauswahl ex ante zu übersehen. Eine resultierende entsprechend große Korrelationsmatrix ergab ein multiples Testproblem. Dies wurde während der einzelnen Analyseschritte berücksichtigt. Zum einen durch die Verwendung des Intersection Union Tests, der durch Zusammenfassung der Einzelkorrelationen zu sinnvollen Hypothesengruppen und damit zur Reduktion von Einzeltests dient. Ebenfalls berücksichtigt dieser die Tatsache, dass HRV-Parameter sowohl auf maternaler als auch auf fetaler Seite jeweils untereinander hochkorreliert sind. Auch diesbezüglich ist die Zusammenfassung der Einzelkorrelationen zu Hypothesengruppen als sinnvoll zu erachten, um physiologische Redundanz der Parameter zu vermeiden. Hierbei wurden Korrelationen der Parameter untereinander von mindestens  $r = 0,9$  als Entscheidungskriterium angewandt. Das multiple Testproblem durch die hohe Anzahl an Berechnungen konnte somit bereits initial durch Hypothesenreduktion reduziert werden. Eine nochmalige Überprüfung im Test Surrogater Daten mit konservativerer partieller Korrelation sollte die Signifikanz der Ergebnisse sicherstellen. Im Rahmen der struk-



turierten Ergebnisdarstellung und Interpretation wurde erneut der Korrelation der einzelnen Parameter untereinander durch Bildung von Parameter-Clustern auf maternaler sowie fetaler Seite Rechnung getragen. Auch hier wurde neben der reinen Autokorrelation der HRV-Kennzeichen ihre physiologische Entsprechung berücksichtigt. Auf eine separate Alphaadjustierung wurde aufgrund des explorativen Charakters der vorliegenden Arbeit verzichtet. In der Interpretation der Ergebnisse sei daher berücksichtigt, dass sich diese auf einem lokalen Signifikanzniveau bewegen.

Allgemein zeigt sich, dass sowohl Parameter der Zeitdomäne als auch der Frequenzdomäne in den maternal-fetalen Korrelationen enthalten und somit zur Beschreibung dieser geeignet sind. Die nur vereinzelt in Korrelationspaaren aufgetretenen Komplexitätsparameter könnten dabei ggf. zur Beschreibung komplexer maternal-fetaler Abhängigkeiten dienen bzw. weitere Prozesse oder Eigenschaften erfassen, als in den vorgestellten Kopplungen, Kopplungsmechanismen bzw. die sympathovagale Balance betreffend.

## 7 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass eine Verbindung zwischen maternalem und fetalem mittleren neurovegetativen Aktivierungsniveau besteht. Materno-fetale Korrelationen auf Ebene der HRV und Herzfrequenz sind klein bis mittelgradig ausgeprägt, jedoch konsistent signifikant nachweisbar. Dabei ergaben sich Hinweise für eine synchrone Aktivierung des maternalen und fetalen autonomen Systems mit gleichsinniger Verbindung zwischen vagal dominiertem neurovegetativem Aktivierungsniveau zwischen Mutter und Fetus, gegensinniger Verbindung zwischen maternaler sympathischer autonomer Aktivierung und fetaler vagaler autonomer Aktivität sowie einem gleichsinnigen Zusammenhang zwischen maternaler und fetaler Herzfrequenz. Die maternal-fetale Kopplung der autonomen Aktivierung nimmt mit dem Gestationsalter und der fetalen Reifung zu. Die Vollendung der 32. SSW stellt hierbei, klinisch betrachtet einen Entwicklungsmeilenstein der weitgehend abgeschlossenen Ausreifung des autonomen Nervensystems und dessen Reaktionsfähigkeit dar. Die zunehmende Reifung des autonomen Nervensystems ist somit auch als Korrelat für eine stärkere Interaktionsfähigkeit mit dem mütterlichen „autonomen Status“ zu betrachten.

Die fehlende signifikante Kopplung während fetaler Ruhe weist darauf hin, dass der Fetus im ruhigen Schlaf vegetativ weitgehend vom mütterlichen Einfluss entkoppelt ist. Das macht deutlich, wie wichtig Phasen ruhigen Schlafes für die physiologische Regeneration des Feten sein können und dass sie keinesfalls pathologische Zustände darstellen, die in der Routine von außen gestört werden sollten, um fetales Wohlbefinden zu demonstrieren. Der Nachweis der ausgeprägtesten Korrelationen im aktiven fetalen Schlaf, betont ab der 32. SSW, lässt eine mögliche Interaktion zwischen Mutter und Fetus über fetale Bewegungen ableiten. Weiterführende Arbeiten mit Analyse fetaler Bewegungen wären diesbezüglich eine zielführende Ergänzung zur Überprüfung eines potentiellen fetalen Bewegungseinflusses. Ein relevanter Einfluss der maternalen Liegeposition oder der Tageszeit zwischen 8 und 18 Uhr auf die Kopplungsphänomene wurde nicht deutlich. Eine Beobachtung über diesen Zeitraum hinaus wäre aus physiologischer Sicht interessant, da verstärkte kindliche Aktivität in fortgeschrittenen Abendstunden beschrieben wurde. Hinsichtlich der mütterlichen Position wäre nicht auszuschließen, ethisch jedoch bedenklich, dass eine mütterliche Zwangspositionierung anstatt der Lagerung nach mütterlichem Wohlbefinden eine Beeinflussung der mütterlichen und fetalen autonomen Situation herbeiführen kann. Im Rahmen des erläuterten Messablaufs und der Analyse der daraus resultierenden Daten kann der Einfluss der mütterlich Liegeposition unter der Prämisse maternalen Wohlbefindens, sowie auch der Einfluss der Tageszeit als vernachlässigbar klein eingeschätzt werden. Dies

bildet eine grundlegende Informationen für nachfolgende Arbeiten.

Insgesamt stellt sich die autonome materno-fetale Verbindung als komplexe Interaktion dar. Ihr Nachweis war über die Abbildung autonomer Aktivität durch HRV-Analyse und die daraus resultierende Differenzierung einzelner Teile des ANS objektivierbar. Die Ergebnisse lassen somit auf solider Datenbasis den Schluss zu, dass es zwischen den kommunizierenden Organismen von Mutter und Kind plausible Interaktionen gibt. Zu bedenken bleibt dabei, dass die beobachteten Assoziationen auch bei unabhängigen Organismen plausibel wären, wenn das autonome Nervensystem sich so verhält, wie man es physiologisch erwarten würde und hierdurch eine gewisse Gleichsinnigkeit der Reagibilität bei einer Mutter und ihrem eigenen Kind auch ohne direkte Kopplung erwartet werden kann. Insofern wäre eine systematische intra-individuelle longitudinale Koppelungsuntersuchung von Mutter-Kind-Paaren eine sinnvolle Erweiterung der hier verfolgten Fragestellung. Weiterführend eröffnen die anhand der HRV gesunder Schwangerschaften gefundenen Kopplungen die Möglichkeit, diese in der wissenschaftlichen Diagnostik von gesunder Reifung, Reifungsstörungen oder Schwangerschaftspathologien zu berücksichtigen.

In der Betrachtung des mütterlichen Depressivitäts-, Ängstlichkeits- und Stressempfindens im vorliegenden Normalkollektiv ohne Repräsentation von Psychopathologien war eine Assoziation zwischen mütterlicher Selbstwahrnehmung und mütterlicher autonomer Regulation zu finden, wohingegen die Feten hiervon jedoch unbeeinflusst waren. Eine ergänzende Untersuchung an Schwangeren mit psychopathologischen Befunden wäre ein interessanter Ansatz zur weiteren Charakterisierung der Interaktion zwischen Mutter und Fet in Abhängigkeit psychologischer maternaler Charakteristika. Insbesondere bezüglich der zentralen Frage des Einflusses von maternalem Stressempfinden im Bereich der psychologisch gesunden Norm stünden Expositionsversuche während der Datenaufzeichnung, z.B. durch Rechen- oder Denkaufgaben, nach entsprechend ethischer Prüfung zur Diskussion. Als ein Kernergebnis dieser Arbeit bleibt festzustellen, dass das ungeborene Kind vor Beeinflussung durch ein subjektiv erhöhtes mütterliches Stressempfinden im Bereich psychologisch gesunder Grenzen geschützt ist. Allgemein kann weiterhin gefolgert werden, dass das mütterliche Wohlbefinden das kindliche Wohlbefinden beeinflusst, aber nicht allein determiniert. Die Ergebnisse bestätigen somit, dass schwangerer Frauen darin bestärkt werden sollten, vom Wohlbefinden ihrer ungeborenen Kinder auszugehen, solange die Überwachungsparameter einer guten Mutterschaftsvorsorge unauffällig sind.

## 8 Literaturverzeichnis

- [Achenbach u. a. 1996] In: ACHENBACH, S. ; MENENDEZ, T. ; MOSBAGE, W.: *The fetal magnetocardiogram during different stages of pregnancy*. Biomag 96, 1996, S. 203
- [Ahlfeld 1888] AHLFELD, F.: Über intrauterine Atembewegungen des Kindes. In: *Ver. Dsch. ges. Gynäk.* 2 (1888), S. 203–210
- [Akselrod u. a. 1981] AKSELROD, S. ; GORDON, D. ; UBEL, F. A. ; SHANNON, D. C. ; BERGER, A. C. ; COHEN, R. J.: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. In: *Science* 213 (1981), Jul, Nr. 4504, S. 220–222
- [Antonazzo u. a. 2004] ANTONAZZO, P. ; CETIN, I. ; TARRICONE, D. ; LOMBARDI, F. ; PARDI, G.: Cardiac autonomic modulation in normal, high-risk, and in vitro fertilization pregnancies during the first trimester. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 190 (2004), Jan, Nr. 1, S. 199–205
- [Antony u. a. 1998] ANTONY, M.M. ; J., Bieling P. ; COX, B. J. ; ENNS, M.W. ; SWINSON, R.P.: Psychometric properties of the 42-item and 21-item version of the Depression Anxiety Stress Scales in clinical groups and a community sample. In: *Psychological Assessment* 10 (1998), Jun, Nr. 2, S. 176–181
- [Archie u. a. 1989] ARCHIE, C. L. ; LEE, M. I. ; SOKOL, R. J. ; NORMAN, G.: The effects of methadone treatment on the reactivity of the nonstress test. In: *Obstet Gynecol* 74 (1989), Aug, Nr. 2, S. 254–255
- [Arduini u. a. 1992] In: ARDUINI, D. ; RIZZO, G. ; ROMANINI, C.: *Growth retardation*. Oxford University Press, 1992, S. 181–208
- [Armstrong u. a. 2011] ARMSTRONG, S. ; FERNANDO, R. ; COLUMB, M. ; JONES, T.: Cardiac index in term pregnant women in the sitting, lateral, and supine positions: an observational, crossover study. In: *Anesth. Analg.* 113 (2011), Aug, Nr. 2, S. 318–322
- [Babazadeh u. a. 2005] BABAZADEH, R. ; ABDALI, K. ; LOTFALIZADEH, M. ; TABATABAIE, H.R. ; KAVIANI, M.: Diurnal nonstress test variations in the human fetus at risk. In: *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 90 (2005), Nr. 3, 189 - 192. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.05.011>. – DOI <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.05.011>. – ISSN 0020–7292
- [Barker 1990] BARKER, D. J.: The fetal and infant origins of adult disease. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 301 (1990), Nr. 6761, S. 1111. – ISSN 0959–8138

- [Baumert u. a. 2012] BAUMERT, M. ; JAVORKA, M. ; SEECK, A. ; FABER, R. ; SANDERS, P. ; VOSS, A.: Multiscale entropy and detrended fluctuation analysis of QT interval and heart rate variability during normal pregnancy. In: *Comput. Biol. Med.* 42 (2012), Mar, Nr. 3, S. 347–352
- [Bekedam u. a. 1985] BEKEDAM, D. J. ; VISSER, G. H. ; VRIES, J. J. ; PRECHTL, H. F.: Motor behaviour in the growth retarded fetus. In: *Early Hum. Dev.* 12 (1985), Nov, Nr. 2, S. 155–165
- [Benesova u. Pavlik 1989] BENESOVA, O. ; PAVLIK, A.: Perinatal treatment with glucocorticoids and the risk of maldevelopment of the brain. In: *Neuropharmacology* 28 (1989), Jan, Nr. 1, S. 89–97
- [Van den Bergh u. a. 1989] BERGH, B. R. d. ; MULDER, E. J. ; VISSER, G. H. ; POELMANN-WEESJES, G. ; BEKEDAM, D. J. ; PRECHTL, H. F.: The effect of (induced) maternal emotions on fetal behaviour: a controlled study. In: *Early Hum. Dev.* 19 (1989), Apr, Nr. 1, S. 9–19
- [Bergh 1990] BERGH, Bea: The influence of maternal emotion during pregnancy on fetal and neonatal behavior. 5 (1990), S. 119–130
- [Blank u. a. 2008] BLANK, V. ; HIRSCH, E. ; CHALLIS, J. R. ; ROMERO, R. ; LYE, S. J.: Cytokine signaling, inflammation, innate immunity and preterm labour - a workshop report. In: *Placenta* 29 Suppl A (2008), Mar, S. S102–104
- [Borovikova u. a. 2000] BOROVIKOVA, L. V. ; IVANOVA, S. ; ZHANG, M. ; YANG, H. ; BOTCHKINA, G. I. ; WATKINS, L. R. ; WANG, H. ; ABUMRAD, N. ; EATON, J. W. ; TRACEY, K. J.: Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. In: *Nature* 405 (2000), May, Nr. 6785, S. 458–462
- [Braeken u. a. 2013] BRAEKEN, M. A. ; KEMP, A. H. ; OUTHRED, T. ; OTTE, R. A. ; MONSIEUR, G. J. ; JONES, A. ; BERGH, B. R. d.: Pregnant mothers with resolved anxiety disorders and their offspring have reduced heart rate variability: implications for the health of children. In: *PLoS ONE* 8 (2013), Nr. 12, S. e83186
- [Brooks u. a. 1997] BROOKS, V. L. ; KANE, C. M. ; VAN WINKLE, D. M.: Altered heart rate baroreflex during pregnancy: role of sympathetic and parasympathetic nervous systems. In: *Am. J. Physiol.* 273 (1997), Sep, Nr. 3 Pt 2, S. R960–966

- [Brown u. a. 1997] BROWN, T. A. ; CHORPITA, B. F. ; KOROTITSCH, W. ; BARLOW, D. H.: Psychometric properties of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) in clinical samples. In: *Behav Res Ther* 35 (1997), Jan, Nr. 1, S. 79–89
- [Cepicky u. Mandys 1989] CEPICKY, P. ; MANDYS, F.: Reproductive outcome in women who lost their husbands in the course of pregnancy. In: *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 30 (1989), Feb, Nr. 2, S. 137–140
- [Chaffin u. a. 1991] CHAFFIN, D. G. ; GOLDBERG, C. C. ; REED, K. L.: The dimension of chaos in the fetal heart rate. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 165 (1991), Nov, Nr. 5 Pt 1, S. 1425–1429
- [Challis u. a. 2009] CHALLIS, J. R. ; LOCKWOOD, C. J. ; MYATT, L. ; NORMAN, J. E. ; STRAUSS, J. F. ; PETRAGLIA, F.: Inflammation and pregnancy. In: *Reprod Sci* 16 (2009), Feb, Nr. 2, S. 206–215
- [Challis u. a. 1995] CHALLIS, J.R.G. ; MATTHEWS, S.G. ; MEIR, C. V. ; RAMIREZ, M.M.: Current topic: The placental corticotrophin-releasing hormone-adrenocorticotrophin axis. In: *Placenta* 16 (1995), Nr. 6, S. 481 – 502. – ISSN 0143–4004
- [Chamchad u. a. 2007] CHAMCHAD, D. ; HORROW, J. C. ; NAKHAMCHIK, L. ; ARKOOSH, V. A.: Heart rate variability changes during pregnancy: an observational study. In: *Int J Obstet Anesth* 16 (2007), Apr, Nr. 2, S. 106–109
- [Christiaens u. a. 2008] CHRISTIAENS, I. ; ZARAGOZA, D. B. ; GUILBERT, L. ; ROBERTSON, S. A. ; MITCHELL, B. F. ; OLSON, D. M.: Inflammatory processes in preterm and term parturition. In: *J. Reprod. Immunol.* 79 (2008), Oct, Nr. 1, S. 50–57
- [Christian 2012] CHRISTIAN, L. M.: Psychoneuroimmunology in pregnancy: immune pathways linking stress with maternal health, adverse birth outcomes, and fetal development. In: *Neurosci Biobehav Rev* 36 (2012), Jan, Nr. 1, S. 350–361
- [Chrousos 1998] CHROUSOS, G. P.: Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 851 (1998), Jun, S. 311–335
- [Clapp 1985] CLAPP, J. F.: Maternal heart rate in pregnancy. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 152 (1985), Jul, Nr. 6 Pt 1, S. 659–660
- [Clapp u. Capeless 1997] CLAPP, J. F. ; CAPELESS, E.: Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. In: *Am. J. Cardiol.* 80 (1997), Dec, Nr. 11, S. 1469–1473

- [Clapp u. a. 1988] CLAPP, J. F. ; SEAWARD, B. L. ; SLEAMAKER, R. H. ; HISER, J.: Maternal physiologic adaptations to early human pregnancy. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 159 (1988), Dec, Nr. 6, S. 1456–1460
- [Clara u. a. 2001] CLARA, I.P. ; COX, B.J. ; ENNS, M.W.: Confirmatory Factor Analysis of the Depression–Anxiety–Stress Scales in Depressed and Anxious Patients. In: *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 23 (2001), Nr. 1, 61–67. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1011095624717>. – DOI 10.1023/A:1011095624717. – ISSN 0882–2689
- [Clarke u. a. 1994] CLARKE, A. S. ; WITTWER, D. J. ; ABBOTT, D. H. ; SCHNEIDER, M. L.: Long-term effects of prenatal stress on HPA axis activity in juvenile rhesus monkeys. In: *Dev Psychobiol* 27 (1994), Jul, Nr. 5, S. 257–269
- [Comani u. a. 2004] COMANI, S. ; MANTINI, D. ; LAGATTA, A. ; ESPOSITO, F. ; DI LUZIO, S. ; ROMANI, G. L.: Time course reconstruction of fetal cardiac signals from fMCG: independent component analysis versus adaptive maternal beat subtraction. In: *Physiol Meas* 25 (2004), Oct, Nr. 5, S. 1305–1321
- [Crawford u. Henry 2003] CRAWFORD, J. R. ; HENRY, J. D.: The Depression Anxiety Stress Scales (DASS): normative data and latent structure in a large non-clinical sample. In: *Br J Clin Psychol* 42 (2003), Jun, Nr. Pt 2, S. 111–131
- [Cruric u. a. 2007] CRURIC, A. ; MÄNNER, H. ; MEISSNER, S. ; MORAWETZ, F.: Untersuchung zur Herzratenvariabilität unter Stress- und Entspannungs-Bedingungen. (2007)
- [Curic u. a. 2007] CURIC, A. ; MÄNNER, H. ; MEISSNER, S. ; MORAWETZ, F.: *Untersuchung zur Herzratenvariabilität unter Stress- und Entspannungs-Bedingung*. 2007/2008
- [Czura u. Tracey 2005] CZURA, C. J. ; TRACEY, K. J.: Autonomic neural regulation of immunity. In: *J. Intern. Med.* 257 (2005), Feb, Nr. 2, S. 156–166
- [Dalton u. a. 1983] DALTON, K. J. ; DAWES, G. S. ; PATRICK, J. E.: The autonomic nervous system and fetal heart rate variability. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 146 (1983), Jun, Nr. 4, S. 456–462
- [David u. a. 2007] DAVID, M. ; HIRSCH, M. ; KARIN, J. ; TOLEDO, E. ; AKSELROD, S.: An estimate of fetal autonomic state by time-frequency analysis of fetal heart rate variability. In: *J. Appl. Physiol.* 102 (2007), Mar, Nr. 3, S. 1057–1064

- [Davidson u. a. 1992] DAVIDSON, S. R. ; RANKIN, J. H. ; MARTIN, C. B. ; REID, D. L.: Fetal heart rate variability and behavioral state: analysis by power spectrum. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167 (1992), Sep, Nr. 3, S. 717–722
- [DGSS 2011] DGSS, Deutsche Schmerzgesellschaft e.: *Screening auf Angst / Depressivität und Stressbelastung*. <http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/Auswertung-DASS.pdf>. Version: dez 2011, Abruf: 09. Nov. 2014
- [Dierckx u. a. 2009] DIERCKX, Bram ; TULEN, Joke H. M. ; VAN DEN BERG, Mijke P. ; THARNER, Anne ; JADDOE, Vincent W. ; MOLL, Henriette A. ; HOFMAN, Albert ; VERHULST, Frank C. ; TIEMEIER, Henning: Maternal psychopathology influences infant heart rate variability: Generation R Study. In: *Psychosomatic medicine* 71 (2009), Nr. 3, S. 313–321. <http://dx.doi.org/10.1097/PSY.0b013e318198a82c>. – DOI 10.1097/PSY.0b013e318198a82c. – ISSN 1534–7796
- [DiPietro u. a. 1996] DiPIETRO, J. A. ; HODGSON, D. M. ; COSTIGAN, K. A. ; HILTON, S. C. ; JOHNSON, T. R.: Development of fetal movement–fetal heart rate coupling from 20 weeks through term. In: *Early Hum. Dev.* 44 (1996), Feb, Nr. 2, S. 139–151
- [DiPietro u. a. 2006] DiPIETRO, Janet A. ; CAULFIELD, Laura E. ; IRIZARRY, Rafael A. ; CHEN, Ping ; Merialdi, Mario ; ZAVALETA, Nelly: Prenatal development of intrafetal and maternal-fetal synchrony. In: *Behavioral neuroscience* 120 (2006), Nr. 3, S. 687–701. <http://dx.doi.org/10.1037/0735-7044.120.3.687>. – DOI 10.1037/0735–7044.120.3.687. – ISSN 0735–7044
- [DiPietro u. a. 2008] DiPIETRO, Janet A. ; COSTIGAN, Kathleen A. ; NELSON, Priscilla ; GUREWITSCH, Edith D. ; LAUDENSLAGER, Mark L.: Fetal responses to induced maternal relaxation during pregnancy. In: *Biological psychology* 77 (2008), Nr. 1, S. 11–19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.08.008>. – DOI 10.1016/j.biopsycho.2007.08.008. – ISSN 0301–0511
- [DiPietro u. a. 2002] DiPIETRO, Janet A. ; HILTON, Sterling C. ; HAWKINS, Melissa ; COSTIGAN, Kathleen A. ; PRESSMAN, Eva K.: Maternal stress and affect influence fetal neurobehavioral development. In: *Developmental psychology* 38 (2002), Nr. 5, S. 659–668. – ISSN 0012–1649
- [DiPietroPaolo u. a. 2005] DiPIETROPAOLO, D. ; MULLER, H. P. ; ERNE, S. N.: A novel approach for the averaging of magnetocardiographically recorded heart beats. In: *Phys Med Biol* 50 (2005), May, Nr. 10, S. 2415–2426



- [D'Silva u. a. 2014] D'SILVA, L. A. ; DAVIES, R. E. ; EMERY, S. J. ; LEWIS, M. J.: Influence of somatic state on cardiovascular measurements in pregnancy. In: *Physiol Meas* 35 (2014), Jan, Nr. 1, S. 15–29
- [Dunajski u. Peters 1995] In: DUNAJSKI, Z. ; PETERS, M.: *Development of the fetal magneto-cardiogram from the 13th week of gestation onward*. Elsevier Science, 1995, S. 704–708
- [Ekholm u. Erkkola 1996] EKHOLM, E. M. ; ERKKOLA, R. U.: Autonomic cardiovascular control in pregnancy. In: *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 64 (1996), Jan, Nr. 1, S. 29–36
- [Fenster u. a. 1995] FENSTER, L. ; SCHAEFER, C. ; MATHUR, A. ; HIATT, R. A. ; PIEPER, C. ; HUBBARD, A. E. ; VON BEHREN, J. ; SWAN, S. H.: Psychologic stress in the workplace and spontaneous abortion. In: *Am. J. Epidemiol.* 142 (1995), Dec, Nr. 11, S. 1176–1183
- [Flo u. a. 2010] FLO, K. ; WILSGAARD, T. ; VARTUN, A. ; ACHARYA, G.: A longitudinal study of the relationship between maternal cardiac output measured by impedance cardiography and uterine artery blood flow in the second half of pregnancy. In: *BJOG* 117 (2010), Jun, Nr. 7, S. 837–844
- [Gallowitsch-Puerta u. Pavlov 2007] GALLOWITSCH-PUERTA, M. ; PAVLOV, V. A.: Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway. In: *Life Sci.* 80 (2007), May, Nr. 24-25, S. 2325–2329
- [van Geijn u. a. 1986] GEIJN, H. P. ; SWARTJES, J. M. ; WOERDEN, E. E. ; CARON, F. J. ; BRONS, J. T. ; ARTS, N. F.: Fetal behavioural states in epileptic pregnancies. In: *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 21 (1986), May, Nr. 5-6, S. 309–313
- [Gennaro u. a. 1997] GENNARO, S. ; FEHDER, W. ; NUAMAH, I. F. ; CAMPBELL, D. E. ; DOUGLAS, S. D.: Caregiving to very low birthweight infants: a model of stress and immune response. In: *Brain Behav. Immun.* 11 (1997), Sep, Nr. 3, S. 201–215
- [Ghia u. a. 2006] GHIA, J. E. ; BLENNERHASSETT, P. ; KUMAR-ONDIVEERAN, H. ; VERDU, E. F. ; COLLINS, S. M.: The vagus nerve: a tonic inhibitory influence associated with inflammatory bowel disease in a murine model. In: *Gastroenterology* 131 (2006), Oct, Nr. 4, S. 1122–1130
- [Gitau u. a. 1998] GITAU, R. ; CAMERON, A. ; FISK, N. M. ; GLOVER, V.: Fetal exposure to maternal cortisol. In: *Lancet* 352 (1998), Aug, Nr. 9129, S. 707–708

- [Goldenberg u. a. 2008] GOLDENBERG, R. L. ; CULHANE, J. F. ; IAMS, J. D. ; ROMERO, R.: Epidemiology and causes of preterm birth. In: *Lancet* 371 (2008), Jan, Nr. 9606, S. 75–84
- [Gotsch u. a. 2007] GOTSCH, F. ; ROMERO, R. ; KUSANOVIC, J. P. ; MAZAKI-TOVI, S. ; PINELES, B. L. ; EREZ, O. ; ESPINOZA, J. ; HASSAN, S. S.: The fetal inflammatory response syndrome. In: *Clin Obstet Gynecol* 50 (2007), Sep, Nr. 3, S. 652–683
- [Gramsbergen u. Mulder 1998] GRAMSBERGEN, A. ; MULDER, E. J.: The influence of beta-methasone and dexamethasone on motor development in young rats. In: *Pediatr. Res.* 44 (1998), Jul, Nr. 1, S. 105–110
- [Grant-Beuttler u. a. 2011] GRANT-BEUTTLER, Marybeth ; GLYNN, Laura M. ; SALISBURY, Amy L. ; DAVIS, Elysia P. ; HOLLIDAY, Carol ; SANDMAN, Curt A.: Development of Fetal Movement between 26 and 36-Weeks' Gestation in Response to Vibro-Acoustic Stimulation. In: *Frontiers in psychology* 2 (2011), S. 350. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00350>. – DOI 10.3389/fpsyg.2011.00350. – ISSN 1664–1078
- [Greenwood u. a. 2001] GREENWOOD, J. P. ; SCOTT, E. M. ; STOKER, J. B. ; WALKER, J. J. ; MARY, D. A.: Sympathetic neural mechanisms in normal and hypertensive pregnancy in humans. In: *Circulation* 104 (2001), Oct, Nr. 18, S. 2200–2204
- [Grimm u. a. 2003] GRIMM, B. ; HAUEISEN, J. ; HUOTILAINEN, M. ; LANGE, S. ; VAN LEEUWEN, P. ; MENENDEZ, T. ; PETERS, M. J. ; SCHLEUSSNER, E. ; SCHNEIDER, U.: Recommended standards for fetal magnetocardiography. In: *Pacing Clin Electrophysiol* 26 (2003), Nov, Nr. 11, S. 2121–2126
- [Groome u. a. 1995] GROOME, L. J. ; SWIBER, M. J. ; BENTZ, L. S. ; HOLLAND, S. B. ; ATTERBURY, J. L.: Maternal anxiety during pregnancy: Effect on fetal behavior at 38 to 40 weeks of gestation. In: *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP* 16 (1995), Nr. 6, S. 391–396
- [Gustafson u. a. 2013] GUSTAFSON, K. M. ; CARLSON, S. E. ; COLOMBO, J. ; YEH, H-W ; SHADDY, D. J. ; LI, S. ; KERLING, E. H.: Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on fetal heart rate and variability: a randomized clinical trial. In: *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 88 (2013), Nr. 5, S. 331–338. <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2013.01.009>. – DOI 10.1016/j.plefa.2013.01.009. – ISSN 0952–3278
- [Gustafson u. a. 2012] GUSTAFSON, Kathleen M. ; MAY, Linda E. ; YEH, Hung-wen ; MILLION, Stephanie K. ; ALLEN, John J. B.: Fetal cardiac autonomic control during breathing and

- non-breathing epochs: the effect of maternal exercise. In: *Early human development* 88 (2012), Nr. 7, S. 539–546. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.12.017>. – DOI 10.1016/j.earlhumdev.2011.12.017. – ISSN 0378–3782
- [Hansen u. a. 2000] HANSEN, D. ; LOU, H. C. ; OLSEN, J.: Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow-up. In: *Lancet* 356 (2000), Sep, Nr. 9233, S. 875–880
- [Hertogs u. a. 1979] HERTOGS, K. ; ROBERTS, A. B. ; COOPER, D. ; GRIFFIN, D. R. ; CAMPBELL, S.: Maternal perception of fetal motor activity. In: *British medical journal* 2 (1979), Nr. 6199, S. 1183–1185. – ISSN 0007–1447
- [Hobel u. a. 1999] HOBEL, C. J. ; DUNKEL-SCHETTER, C. ; ROESCH, S. C. ; CASTRO, L. C. ; ARORA, C. P.: Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks' gestation in pregnancies ending in preterm delivery. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 180 (1999), Jan, Nr. 1 Pt 3, S. S257–263
- [Hottenrott 2002] HOTTENROTT, K.: *Herzfrequenzvariabilität im Sport - Prävention, Rehabilitation und Training*. Feldhaus Verlag, 2002. – ISBN 9783880204096
- [Hoyer u. a. 2009] HOYER, D. ; HEINICKE, E. ; JAEKEL, S. ; TETSCHKE, F. ; DI PIETRO PAOLO, D. ; HAUEISEN, J. ; SCHLEUSNER, E. ; SCHNEIDER, U.: Indices of fetal development derived from heart rate patterns. In: *Early Hum. Dev.* 85 (2009), Jun, Nr. 6, S. 379–386
- [Hoyer u. a. 2014] HOYER, D. ; KOWALSKI, E. M. ; SCHMIDT, A. ; TETSCHKE, F. ; NOWACK, S. ; RUDOLPH, A. ; WALLWITZ, U. ; KYNASS, I. ; BODE, F. ; TEGTMEYER, J. ; KUMM, K. ; MORARU, L. ; GOTZ, T. ; HAUEISEN, J. ; WITTE, O. W. ; SCHLEUSSNER, E. ; SCHNEIDER, U.: Fetal autonomic brain age scores, segmented heart rate variability analysis, and traditional short term variability. In: *Front Hum Neurosci* 8 (2014), S. 948
- [Hoyer u. a. 2013a] HOYER, D. ; NOWACK, S. ; BAUER, S. ; TETSCHKE, F. ; RUDOLPH, A. ; WALLWITZ, U. ; JAENICKE, F. ; HEINICKE, E. ; GOTZ, T. ; HUONKER, R. ; WITTE, O. W. ; SCHLEUSSNER, E. ; SCHNEIDER, U.: Fetal development of complex autonomic control evaluated from multiscale heart rate patterns. In: *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 304 (2013), Mar, Nr. 5, S. R383–392
- [Hoyer u. a. 2013b] HOYER, D. ; TETSCHKE, F. ; JAEKEL, S. ; NOWACK, S. ; WITTE, O. W. ; SCHLEUSSNER, E. ; SCHNEIDER, U.: Fetal functional brain age assessed from universal developmental indices obtained from neuro-vegetative activity patterns. In: *PLoS ONE* 8 (2013), Nr. 9, S. e74431

- [Huizink 2000] HUIZINK, A.C.: *Prenatal stress and its effect on infant development*, Utrecht University, Dissertation, 2000
- [Hultman u. a. 1997] HULTMAN, C. M. ; OHMAN, A. ; CNATTINGIUS, S. ; WIESELGREN, I. M. ; LINDSTROM, L. H.: Prenatal and neonatal risk factors for schizophrenia. In: *Br J Psychiatry* 170 (1997), Feb, S. 128–133
- [Hume u. a. 1989] HUME, R. F. ; O'DONNELL, K. J. ; STANGER, C. L. ; KILLAM, A. P. ; GINGRAS, J. L.: In utero cocaine exposure: observations of fetal behavioral state may predict neonatal outcome. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161 (1989), Sep, Nr. 3, S. 685–690
- [Ianniruberto u. Tajani 1981] IANNIRUBERTO, A. ; TAJANI, E.: Ultrasonographic study of fetal movements. In: *Semin. Perinatol.* 5 (1981), Apr, Nr. 2, S. 175–181
- [de Jonge u. a. 2005] JONGE, W. J. ; ZANDEN, E. P. d. ; THE, F. O. ; BIJLSMA, M. F. ; WESTERLOO, D. J. ; BENNINK, R. J. ; BERTHOUD, H. R. ; UEMATSU, S. ; AKIRA, S. ; WIJNGAARD, R. M. d. ; BOECKXSTAENS, G. E.: Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. In: *Nat. Immunol.* 6 (2005), Aug, Nr. 8, S. 844–851
- [Karin u. a. 1993] KARIN, J. ; HIRSCH, M. ; AKSELROD, S.: An estimate of fetal autonomic state by spectral analysis of fetal heart rate fluctuations. In: *Pediatr. Res.* 34 (1993), Aug, Nr. 2, S. 134–138
- [Kariniemi u. a. 1974] KARINIEMI, V. ; AHOPELTO, J. ; KARP, P. J. ; KATILA, T. E.: The fetal magnetocardiogram. In: *J Perinat Med* 2 (1974), Nr. 3, S. 214–216
- [Keelan u. a. 2003] KEELAN, J. A. ; BLUMENSTEIN, M. ; HELLIWELL, R. J. ; SATO, T. A. ; MARVIN, K. W. ; MITCHELL, M. D.: Cytokines, prostaglandins and parturition—a review. In: *Placenta* 24 Suppl A (2003), Apr, S. 33–46
- [Kim u. a. 2008] KIM, D. ; SEO, Y. ; CHO, J. ; CHO, C. H.: Detection of subjects with higher self-reporting stress scores using heart rate variability patterns during the day. In: *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2008 (2008), S. 682–685
- [Klinkenberg u. a. 2009] KLINKENBERG, A. V. ; NATER, U. M. ; NIEROP, A. ; BRATSIKAS, A. ; ZIMMERMANN, R. ; EHLERT, U.: Heart rate variability changes in pregnant and non-pregnant women during standardized psychosocial stress. In: *Acta Obstet Gynecol Scand* 88 (2009), Nr. 1, S. 77–82

- [Kowalski 2014a] KOWALSKI, E.-M.: *Möglichkeiten und Grenzen der Analyse fetaler Herzfrequenzmuster mit Parametern der Analyse nach Dawes/Redman im Vergleich zu etablierten Parametern der Herzfrequenzvariabilität*, Technische Universität Ilmenau, Bachelor Thesis, 2014
- [Kowalski 2014b] KOWALSKI, E.-M.: *Suche nach Abhängigkeiten zwischen mütterlichen und fetalen Herzfrequenzmustern*, Technische Universität Ilmenau, Hauptseminararbeit, 2014
- [Kowalski u. Schmidt 2015] KOWALSKI, E.-M. ; SCHMIDT, J.: *Auswahl, Weiterentwicklung, Neuentwicklung geeigneter Methoden zur Konnektivitätsanalyse mütterlicher und fetaler Herzratenmuster*, Technische Universität Ilmenau, Abschlussbericht Designprojekt, 2015
- [Kugiumtzis 2000] In: KUGIUMTZIS, D.: *Biomagnetic Instrumentation*. 2000, S. 101–163
- [Kuo u. a. 2000] KUO, C. D. ; CHEN, G. Y. ; YANG, M. J. ; LO, H. M. ; TSAI, Y. S.: Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy. In: *Br J Anaesth* 84 (2000), Mar, Nr. 3, S. 323–329
- [Kurjak u. a. 2006] KURJAK, Asim ; ANDONOTOPO, Wiku ; HAFNER, Tomislav ; SALIHAGIC KADIC, Aida ; STANOJEVIC, Milan ; AZUMENDI, Guillermo ; AHMED, Badreldeen ; CARRERA, Jose M. ; TROYANO, J. M.: Normal standards for fetal neurobehavioral developments—longitudinal quantification by four-dimensional sonography. In: *Journal of perinatal medicine* 34 (2006), Nr. 1, S. 56–65. <http://dx.doi.org/10.1515/JPM.2006.007>. – DOI 10.1515/JPM.2006.007. – ISSN 0300–5577
- [Kurki u. a. 2000] KURKI, T. ; HIILESMAA, V. ; RAITASALO, R. ; MATTILA, H. ; YLIKORKALA, O.: Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. In: *Obstet Gynecol* 95 (2000), Apr, Nr. 4, S. 487–490
- [Landsbergis u. Hatch 1996] LANDSBERGIS, P. A. ; HATCH, M. C.: Psychosocial work stress and pregnancy-induced hypertension. In: *Epidemiology* 7 (1996), Jul, Nr. 4, S. 346–351
- [Lange u. a. 2005] LANGE, S. ; VAN LEEUWEN, P. ; GEUE, D. ; HATZMANN, W. ; GRONEMEYER, D.: Influence of gestational age, heart rate, gender and time of day on fetal heart rate variability. In: *Medical & biological engineering & computing* 43 (2005), Nr. 4, S. 481–486. – ISSN 0140–0118
- [Lange u. a. 2009] LANGE, S. ; VAN LEEUWEN, P. ; SCHNEIDER, U. ; FRANK, B. ; HOYER, D. ; GEUE, D. ; GRONEMEYER, D.: Heart rate features in fetal behavioural states. In: *Early Hum. Dev.* 85 (2009), Feb, Nr. 2, S. 131–135

- [van Leeuwen 1997] LEEUWEN, P. van: In: *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie* 8 (1997), 184–194 S.
- [van Leeuwen u. a. 1995] LEEUWEN, P. van ; SCHUSSLER, M. ; BETTERMANN, H. ; LANGE, S. ; HATZMANN, W.: [Magnetocardiography for assessment of fetal heart actions]. In: *Geburts-hilfe und Frauenheilkunde* 55 (1995), Nov, Nr. 11, S. 642–646
- [Leung u. a. 1999] LEUNG, T. N. ; CHUNG, T. K. ; MADSEN, G. ; McLEAN, M. ; CHANG, A. M. ; SMITH, R.: Elevated mid-trimester maternal corticotrophin-releasing hormone levels in pregnancies that delivered before 34 weeks. In: *Br J Obstet Gynaecol* 106 (1999), Oct, Nr. 10, S. 1041–1046
- [Lewine u. a. 1996] In: LEWINE, J.D. ; SHAW, P. ; WIEST, P. ; AL et: *Fetal MCG and assessment of nervous system integrity*. Biomag 96, 1996, S. 224
- [Lewis 2003] LEWIS, M. J.: Review of electromagnetic source investigations of the fetal heart. In: *Med Eng Phys* 25 (2003), Dec, Nr. 10, S. 801–810
- [Lipsitz u. a. 1990] LIPSITZ, L. A. ; MIETUS, J. ; MOODY, G. B. ; GOLDBERGER, A. L.: Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and risk of syncope. In: *Circulation* 81 (1990), Jun, Nr. 6, S. 1803–1810
- [Longin u. a. 2006] LONGIN, Elke ; GERSTNER, Thorsten ; SCHAIBLE, Thomas ; LENZ, Tamarra ; KONIG, Stephan: Maturation of the autonomic nervous system: Differences in heart rate variability in premature vs. term infants. In: *Journal of perinatal medicine* 34 (2006), Nr. 4, S. 303–308. <http://dx.doi.org/10.1515/JPM.2006.058>. – DOI 10.1515/JPM.2006.058. – ISSN 0300–5577
- [Lou u. a. 1994] LOU, H. C. ; HANSEN, D. ; NORDENTOFT, M. ; PRYDS, O. ; JENSEN, F. ; NIM, J. ; HEMMINGSEN, R.: Prenatal stressors of human life affect fetal brain development. In: *Dev Med Child Neurol* 36 (1994), Sep, Nr. 9, S. 826–832
- [Lovibond u. Lovibond 1995] LOVIBOND, S.H. ; LOVIBOND, P.F: *Manual for the Depression Anxiety Stress Scales*. Psychology Foundation, 1995. – ISBN 7334–1423–0. – 2nd edition
- [Lunshof u. a. 1998] LUNSHOF, S. ; BOER, K. ; WOLF, H. ; HOFFEN, G. van ; BAYRAM, N. ; MIRMIRAN, M.: Fetal and maternal diurnal rhythms during the third trimester of normal pregnancy: outcomes of computerized analysis of continuous twenty-four-hour fetal heart rate recordings. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178 (1998), Feb, Nr. 2, S. 247–254

- [Majzoub u. Karalis 1999] MAJZOUB, J. A. ; KARALIS, K. P.: Placental corticotropin-releasing hormone: function and regulation. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 180 (1999), Jan, Nr. 1 Pt 3, S. S242–246
- [Makikallio u. a. 2001] MAKIKALLIO, T. H. ; HUIKURI, H. V. ; MAKIKALLIO, A. ; SOURANDER, L. B. ; MITRANI, R. D. ; CASTELLANOS, A. ; MYERBURG, R. J.: Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 37 (2001), Apr, Nr. 5, S. 1395–1402
- [Malik u. Camm 1993] MALIK, M. ; CAMM, A. J.: Components of heart rate variability—what they really mean and what we really measure. In: *Am. J. Cardiol.* 72 (1993), Oct, Nr. 11, S. 821–822
- [Malliani u. a. 1991] MALLIANI, A. ; PAGANI, M. ; LOMBARDI, F. ; CERUTTI, S.: Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. In: *Circulation* 84 (1991), Aug, Nr. 2, S. 482–492
- [Mastorakos u. Ilias 2003] MASTORAKOS, G. ; ILIAS, I.: Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 997 (2003), Nov, S. 136–149
- [Matthews 2000] MATTHEWS, S. G.: Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. In: *Pediatr. Res.* 47 (2000), Mar, Nr. 3, S. 291–300
- [Maulik u. a. 1983] MAULIK, D. ; SAINI, V. ; ZIGROSSI, S. T.: Clinical significance of short-term variability computed from heart-rate waveforms. In: *J Perinat Med* 11 (1983), Nr. 5, S. 243–248
- [May u. a. 2010] MAY, L. E. ; GLAROS, A. ; YEH, H. W. ; CLAPP, J. F. ; GUSTAFSON, K. M.: Aerobic exercise during pregnancy influences fetal cardiac autonomic control of heart rate and heart rate variability. In: *Early Hum. Dev.* 86 (2010), Apr, Nr. 4, S. 213–217
- [May u. a. 2016] MAY, Linda E. ; KNOWLTON, Jennifer ; HANSON, Jessica ; SUMINSKI, Richard ; PAYNTER, Christopher ; FANG, Xiangming ; GUSTAFSON, Kathleen M.: Effects of Exercise During Pregnancy on Maternal Heart Rate and Heart Rate Variability. In: *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation* 8 (2016), Nr. 7, S. 611–617. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.11.006>. – DOI 10.1016/j.pmrj.2015.11.006. – ISSN 1934–1482

- [May u. a. 2014] MAY, Linda E. ; SCHOLTZ, Susan A. ; SUMINSKI, Richard ; GUSTAFSON, Kathleen M.: Aerobic exercise during pregnancy influences infant heart rate variability at one month of age. In: *Early human development* 90 (2014), Nr. 1, S. 33–38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.11.001>. – DOI 10.1016/j.earlhumdev.2013.11.001. – ISSN 0378–3782
- [May u. a. 2012] MAY, Linda E. ; SUMINSKI, Richard R. ; LANGAKER, Michelle D. ; YEH, Hung-wen ; GUSTAFSON, Kathleen M.: Regular maternal exercise dose and fetal heart outcome. In: *Medicine and science in sports and exercise* 44 (2012), Nr. 7, S. 1252–1258. <http://dx.doi.org/10.1249/MSS.0b013e318247b324>. – DOI 10.1249/MSS.0b013e318247b324. – ISSN 0195–9131
- [Mc Dowell 2006] Mc DOWELL, I.I.: *Measuring Health : A Guide to Rating Scales and Questionnaires: A Guide to Rating Scales and Questionnaires*. Oxford University Press, USA, 2006. – 313–319 S. <http://books.google.de/books?id=06t-63RaYk0C>. – ISBN 9780199725304. – 3rd edition
- [Menéndez u. a. 1998] MENÉNDEZ, T. ; ASCHENBACH, S. ; MOSHAGE, W. ; FLÜG, M. ; BEINDER, E. ; KOLLERT, A. ; BITTEL, A. ; BACHMANN, K.: In: *Zeitschrift für Kardiologie* 86 (1998), 111–118 S.
- [Merz u. Bahlmann 2002] MERZ, E. ; BAHLMANN, F.: *Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe : Lehrbuch und Atlas; in zwei Bänden / Eberhard Merz. Bd. 2: Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe: Geburtshilfe / mit Beitr. von F. Bahlmann ...* Thieme, 2002. – 168–174 S. <https://books.google.de/books?id=d8F3AAAACAAJ>. – ISBN 9783131273024
- [Miller u. a. 2006] MILLER, D. J. ; STERGIU, N. ; KURZ, M. J.: An improved surrogate method for detecting the presence of chaos in gait. In: *J Biomech* 39 (2006), Nr. 15, S. 2873–2876
- [Moertl u. a. 2009] MOERTL, M. G. ; ULRICH, D. ; PICKEL, K. I. ; KLARITSCH, P. ; SCHAFFER, M. ; FLOTZINGER, D. ; ALKAN, I. ; LANG, U. ; SCHLEMBACH, D.: Changes in haemodynamic and autonomous nervous system parameters measured non-invasively throughout normal pregnancy. In: *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 144 Suppl 1 (2009), May, S. S179–183
- [Mulder u. a. 1997] MULDER, E. J. ; DERKS, J. B. ; VISSER, G. H.: Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. In: *Br J Obstet Gynaecol* 104 (1997), Nov, Nr. 11, S. 1239–1247



- [Mulder u. a. 1994] MULDER, E. J. ; DERKS, J. B. ; ZONNEVELD, M. F. ; BRUINSE, H. W. ; VISSER, G. H.: Transient reduction in fetal activity and heart rate variation after maternal betamethasone administration. In: *Early Hum. Dev.* 36 (1994), Jan, Nr. 1, S. 49–60
- [Mulder u. a. 2002] MULDER, E. J. ; MEDINA, P. G. d. ; HUIZINK, A. C. ; BERGH, B. R. d. ; BUITELAAR, J. K. ; VISSER, G. H.: Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. In: *Early Hum. Dev.* 70 (2002), Dec, Nr. 1-2, S. 3–14
- [Mulder u. a. 1987] MULDER, E. J. ; VISSER, G. H. ; BEKEDAM, D. J. ; PRECHTL, H. F.: Emergence of behavioural states in fetuses of type-1-diabetic women. In: *Early Hum. Dev.* 15 (1987), Jul, Nr. 4, S. 231–251
- [Neugebauer u. a. 1996] NEUGEBAUER, R. ; KLINE, J. ; STEIN, Z. ; SHROUT, P. ; WARBURTON, D. ; SUSSER, M.: Association of stressful life events with chromosomally normal spontaneous abortion. In: *Am. J. Epidemiol.* 143 (1996), Mar, Nr. 6, S. 588–596
- [Nijhuis u. a. 1998] NIJHUIS, I.J.M. ; HOF, J. ten ; MULDER, E.J.H. ; NIJHUIS, Jan ; NARAYAN, H. ; TAYLOR, David ; WESTERS, P. ; VISSER, Gerard: Numerical fetal heart rate analysis: Nomograms, minimal duration of recording and intrafetal consistency. 3 (1998), S. 314–322
- [Nijhuis u. a. 1986] NIJHUIS, J. G. ; JONGSMA, H. W. ; CRIJNS, I. J. ; VALK, I. M. ; VELDEN, J. W. d.: Effects of maternal glucose ingestion on human fetal breathing movements at weeks 24 and 28 of gestation. In: *Early Hum. Dev.* 13 (1986), Apr, Nr. 2, S. 183–188
- [Nijhuis u. a. 1983] NIJHUIS, J. G. ; MARTIN, C. B. ; GOMMERS, S. ; BOUWS, P. ; BOTS, R. S. ; JONGSMA, H. W.: The rhythmicity of fetal breathing varies with behavioural state in the human fetus. In: *Early Hum. Dev.* 9 (1983), Dec, Nr. 1, S. 1–7
- [Nijhuis u. a. 1982] NIJHUIS, J. G. ; PRECHTL, H. F. ; MARTIN, C. B. ; BOTS, R. S.: Are there behavioural states in the human fetus? In: *Early Hum. Dev.* 6 (1982), Apr, Nr. 2, S. 177–195
- [Nimby u. a. 1999] NIMBY, G. T. ; LUNDBERG, L. ; SVEGER, T. ; MCNEIL, T. F.: Maternal distress and congenital malformations: do mothers of malformed fetuses have more problems? In: *J Psychiatr Res* 33 (1999), Nr. 4, S. 291–301
- [Nowak 2007] In: NOWAK, H.: *Biomagnetic Instrumentation*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007. – ISBN 9783527610174, S. 101–163

- [Oldenburg 2014] OLDENBURG, Universität: *Standardnormalverteilung – Randwahrscheinlichkeiten*. [http://vilespc01.wiwi.uni-oldenburg.de/navtest/viles2/material/ml\\_statII\\_snv.pdf](http://vilespc01.wiwi.uni-oldenburg.de/navtest/viles2/material/ml_statII_snv.pdf). Version: 2014, Abruf: 14. Jan. 2018
- [van Os u. Selten 1998] OS, J. van ; SELTEN, J. P.: Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. In: *Br J Psychiatry* 172 (1998), Apr, S. 324–326
- [Paarlberg u. a. 1999] PAARLBERG, K. M. ; VINGERHOETS, A. J. ; PASSCHIER, J. ; DEKKER, G. A. ; HEINEN, A. G. ; GEIJN, H. P.: Psychosocial predictors of low birthweight: a prospective study. In: *Br J Obstet Gynaecol* 106 (1999), Aug, Nr. 8, S. 834–841
- [Paarlberg u. a. 1995] PAARLBERG, K. M. ; VINGERHOETS, A. J. ; PASSCHIER, J. ; DEKKER, G. A. ; VAN GEIJN, H. P.: Psychosocial factors and pregnancy outcome: a review with emphasis on methodological issues. In: *J Psychosom Res* 39 (1995), Jul, Nr. 5, S. 563–595
- [Pardi u. a. 1986] PARDI, G. ; FERRAZZI, E. ; CETIN, I. ; RAMPELLO, S. ; BASELLI, G. ; CERUTTI, S. ; CIVARDI, S.: The clinical relevance of the abdominal fetal electrocardiogram. In: *J Perinat Med* 14 (1986), Nr. 6, S. 371–377
- [Pavlov u. Tracey 2005] PAVLOV, V. A. ; TRACEY, K. J.: The cholinergic anti-inflammatory pathway. In: *Brain Behav. Immun.* 19 (2005), Nov, Nr. 6, S. 493–499
- [Pena u. a. 2011] PENA, M. A. ; ECHEVERRIA, J. C. ; GARCIA, M. T. ; ORTIZ, M. R. ; MARTINEZ, A. ; VARGAS-GARCIA, C. ; GONZALEZ-CAMARENA, R.: Short-term heart rate dynamics of pregnant women. In: *Auton Neurosci* 159 (2011), Jan, Nr. 1-2, S. 117–122
- [Perkins u. a. 1995] PERKINS, A. V. ; LINTON, E. A. ; EBEN, F. ; SIMPSON, J. ; WOLFE, C. D. ; REDMAN, C. W.: Corticotrophin-releasing hormone and corticotrophin-releasing hormone binding protein in normal and pre-eclamptic human pregnancies. In: *Br J Obstet Gynaecol* 102 (1995), Feb, Nr. 2, S. 118–122
- [Peters u. a. 2001] PETERS, M. ; CROWE, J. ; PIERI, J. F. ; QUARTERO, H. ; HAYES-GILL, B. ; JAMES, D. ; STINSTRA, J. ; SHAKESPEARE, S.: Monitoring the fetal heart non-invasively: a review of methods. In: *J Perinat Med* 29 (2001), Nr. 5, S. 408–416
- [Pillai u. James 1990] PILLAI, M. ; JAMES, D.: The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy. In: *Obstetrics and gynecology* 76 (1990), Nr. 5 Pt 1, S. 812–816. – ISSN 0029–7844

- [Pincus 1994] PINCUS, S. M.: Quantification of evolution from order to randomness in practical time series analysis. In: *Meth. Enzymol.* 240 (1994), S. 68–89
- [Pincus u. Viscarello 1992] PINCUS, S. M. ; VISCARELLO, R. R.: Approximate entropy: a regularity measure for fetal heart rate analysis. In: *Obstet Gynecol* 79 (1992), Feb, Nr. 2, S. 249–255
- [Pomeranz u. a. 1985] POMERANZ, B. ; MACAULAY, R. J. ; CAUDILL, M. A. ; KUTZ, I. ; ADAM, D. ; GORDON, D. ; KILBORN, K. M. ; BARGER, A. C. ; SHANNON, D. C. ; COHEN, R. J.: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. In: *Am. J. Physiol.* 248 (1985), Jan, Nr. 1 Pt 2, S. H151–153
- [Porcaro u. a. 2006] PORCARO, C. ; ZAPPASODI, F. ; BARBATI, G. ; SALUSTRI, C. ; PIZZELLA, V. ; ROSSINI, P. M. ; TECCHIO, F.: Fetal auditory responses to external sounds and mother's heart beat: detection improved by Independent Component Analysis. In: *Brain Res.* 1101 (2006), Jul, Nr. 1, S. 51–58
- [Psychology Foundation 2014] PSYCHOLOGY FOUNDATION, of A.: *DASS Homepage*. <http://www2.psy.unsw.edu.au/dass/over.htm>. Version: oct 2014, Abruf: 09. Nov. 2014
- [Quinn u. a. 1994] QUINN, A. ; WEIR, A. ; SHAHANI, U. ; BAIN, R. ; MAAS, P. ; DONALDSON, G.: Antenatal fetal magnetocardiography: a new method for fetal surveillance? In: *Br J Obstet Gynaecol* 101 (1994), Oct, Nr. 10, S. 866–870
- [Rath u. a. 2010] RATH, W. ; GEMBRUCH, U. ; SCHMIDT, S.: *Geburtshilfe und Perinatalmedizin: Pränataldiagnostik - Erkrankungen - Entbindung*. Thieme, 2010 <http://books.google.de/books?id=6xWVHLM-sXgC>. – ISBN 9783131547828
- [Raynes-Greenow u. a. 2013] RAYNES-GREENOW, Camille H. ; GORDON, Adrienne ; LI, Qius-huang ; HYETT, Jon A.: A cross-sectional study of maternal perception of fetal movements and antenatal advice in a general pregnant population, using a qualitative framework. In: *BMC pregnancy and childbirth* 13 (2013), S. 32. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-13-32>. – DOI 10.1186/1471-2393-13-32. – ISSN 1471-2393
- [Reinhard u. a. 2009] REINHARD, J. ; HÜSKEN-JANSSEN, H. ; HATZMANN, H. ; SCHIERMEIER, S.: Veränderung des Gefäßwiderstands der Arteria umbilicalis, der fetalen Bewegung und der Herzzeitvariation durch Hypnose – Erste Ergebnisse. In: *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 213 (2009), Mrz, Nr. 1, S. 23–26

- [Reinold 1971] REINOLD, E.: [Observation of active fetal movement by ultrasonic process in the first months of pregnancy (author's transl)]. In: *Padiatr Padol* 6 (1971), Nr. 3, S. 274–279
- [Ribbert u. a. 1991] RIBBERT, L. S. ; FIDLER, V. ; VISSER, G. H.: Computer-assisted analysis of normal second trimester fetal heart rate patterns. In: *Journal of perinatal medicine* 19 (1991), Nr. 1-2, S. 53–59. – ISSN 0300–5577
- [Robinson 1990] ROBINSON, S. R.: *Behavior of the Fetus: On the Nature and Function of Prenatal Behaviour*. Taylor & Francis, 1990 <https://books.google.de/books?id=SodDD25dJJsC>. – ISBN 9780936923130
- [Robinson u. Smotherman 1987] ROBINSON, Scott R. ; SMOTHERMAN, William P.: Environmental determinants of behaviour in the rat fetus. II. The emergence of synchronous movement. In: *Animal Behaviour* 35 (1987), Nr. 6, 1652–1662. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-3472\(87\)80058-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-3472(87)80058-1). – DOI 10.1016/S0003-3472(87)80058-1. – ISSN 0003–3472
- [Romero u. a. 2006] ROMERO, R. ; ESPINOZA, J. ; KUSANOVIC, J. P. ; GOTSCH, F. ; HASSAN, S. ; EREZ, O. ; CHAIWORAPONGSA, T. ; MAZOR, M.: The preterm parturition syndrome. In: *BJOG* 113 Suppl 3 (2006), Dec, S. 17–42
- [Rosenhagen 2007] ROSENHAGEN, Andreas: *Untersuchungen zur Herzfrequenzvariabilität bei herzkranken Kindern und Jugendlichen*, Goethe Universität Frankfurt am Main, Diss., 2007
- [Rudolph 2012] RUDOLPH, A.: *Longitudinalstudie zur normalen Entwicklung autonomer Rhythmen im II. und III. Schwangerschaftstrimester mittels Herzfrequenzvariabilitätsanalyse*, Medizinische Fakultät, Friedrich-Schiller Universität Jena, Dr.-med. Dissertation, 2012
- [Sachis u. a. 1982] SACHIS, P. N. ; ARMSTRONG, D. L. ; BECKER, L. E. ; BRYAN, A. C.: Myelination of the human vagus nerve from 24 weeks postconceptional age to adolescence. In: *Journal of neuropathology and experimental neurology* 41 (1982), Nr. 4, S. 466–472. – ISSN 0022–3069
- [Sammito u. a. 2014] SAMMITO, S. ; THIELMANN, B. ; SEIBT, R. ; KLUSSMANN, A. ; WEIPPERT, M. ; BÖCKELMANN, I.: 002-042 – S2k-Leitlinie : Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und Arbeitswissenschaft. In: *AWMF online*. (2014), Jun

- [Sassi u. a. 2015] SASSI, R. ; CERUTTI, S. ; LOMBARDI, F. ; MALIK, M. ; HUUKURI, H. V. ; PENG, C. K. ; SCHMIDT, G. ; YAMAMOTO, Y.: Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. In: *Europace* 17 (2015), Sep, Nr. 9, S. 1341–1353
- [Schiermeier u. a. 2007] SCHIERMEIER, S. ; LEEUWEN, P. van ; LANGE, S. ; GEUE, D. ; DAUMER, M. ; REINHARD, J. ; GRONEMEYER, D. ; HATZMANN, W.: [Fetal heart rate variation in magnetocardiography and cardiotocography—a direct comparison of the two methods]. In: *Z Geburtshilfe Neonatol* 211 (2007), Oct, Nr. 5, S. 179–184
- [Schiermeier u. a. 2005] SCHIERMEIER, S. ; LEEUWEN, P. van ; LANGE, S. ; HATZMANN, W.: [Magnetocardiography—a possible supplementary method for early detection of fetal distress in high-risk pregnancies]. In: *Z Geburtshilfe Neonatol* 209 (2005), Feb, Nr. 1, S. 38–41
- [Schmidt 2014] SCHMIDT, A.: *Untersuchung bewegungsassoziierter Herzfrequenzakzelerationen im Verlauf der fetalen Reifung*, FSU Jena, Bachelor Thesis, 2014
- [Schmidt u. a. 2014] SCHMIDT, A. ; SCHNEIDER, U. ; WITTE, O. W. ; SCHLEUSSNER, E. ; HOYER, D.: Developing fetal motor-cardiovascular coordination analyzed from multi-channel magnetocardiography. In: *Physiol Meas* 35 (2014), Oct, Nr. 10, S. 1943–1959
- [Schneider u. a. 1999] SCHNEIDER, M. L. ; ROUGHTON, E. C. ; KOEHLER, A. J. ; LUBACH, G. R.: Growth and development following prenatal stress exposure in primates: an examination of ontogenetic vulnerability. In: *Child Dev* 70 (1999), Nr. 2, S. 263–274
- [Schneider 2007] In: SCHNEIDER, Schleussner E. U.: *Fetal Magnetocardiography*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007. – ISBN 9783527610174, S. 268–278
- [Schneider u. a. 2010] SCHNEIDER, U. ; FIEDLER, A. ; SCHRODER, B. ; JAEKEL, S. ; STACKE, A. ; HOYER, D. ; SCHLEUSSNER, E.: The effect of antenatal steroid treatment on fetal autonomic heart rate regulation revealed by fetal magnetocardiography (fMCG). In: *Early Hum. Dev.* 86 (2010), May, Nr. 5, S. 319–325
- [Schneider u. a. 2008] SCHNEIDER, U. ; FRANK, B. ; FIEDLER, A. ; KAEHLER, C. ; HOYER, D. ; LIEHR, M. ; HAUEISEN, J. ; SCHLEUSSNER, E.: Human fetal heart rate variability—characteristics of autonomic regulation in the third trimester of gestation. In: *J Perinat Med* 36 (2008), Nr. 5, S. 433–441

- [Seckl 1997] SECKL, J. R.: Glucocorticoids, feto-placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2, and the early life origins of adult disease. In: *Steroids* 62 (1997), Jan, Nr. 1, S. 89–94
- [Shapiro u. a. 2013] SHAPIRO, G. D. ; FRASER, W. D. ; FRASCH, M. G. ; SEGUIN, J. R.: Psycho-social stress in pregnancy and preterm birth: associations and mechanisms. In: *J Perinat Med* 41 (2013), Nov, Nr. 6, S. 631–645
- [Shono u. a. 1991] SHONO, H. ; YAMASAKI, M. ; MURO, M. ; OGA, M. ; ITO, Y. ; SHIMOMURA, K. ; SUGIMORI, H.: Chaos and fractals which 1/f spectrum below 10(-2) Hz demonstrates full-term fetal heart rate changes during active phase. In: *Early Hum. Dev.* 27 (1991), Nov, Nr. 1-2, S. 111–117
- [Spektrum 2014] SPEKTRUM, Akademischer V.: *Lexikon der Neurowissenschaften*. <http://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/biomagnetismus/1523>. Version: nov 2014, Abruf: 06. Nov. 2014
- [Speranza u. a. 1998] SPERANZA, G. ; VERLATO, G. ; ALBIERO, A.: Autonomic changes during pregnancy: assessment by spectral heart rate variability analysis. In: *J Electrocardiol* 31 (1998), Apr, Nr. 2, S. 101–109
- [Stein u. a. 1999] STEIN, P. K. ; HAGLEY, M. T. ; COLE, P. L. ; DOMITROVICH, P. P. ; KLEIGER, R. E. ; ROTTMAN, J. N.: Changes in 24-hour heart rate variability during normal pregnancy. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 180 (1999), Nr. 4, S. 978–985
- [Sturm u. a. 2004] STURM, R. ; MULLER, H. P. ; PASQUARELLI, A. ; DEMELIS, M. ; ERNE, S. N. ; TERINDE, R. ; LANG, D.: Multi-channel magnetocardiography for detecting beat morphology variations in fetal arrhythmias. In: *Prenat. Diagn.* 24 (2004), Jan, Nr. 1, S. 1–9
- [TaskForce 1996] TASKFORCE: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. In: *Eur. Heart J.* 17 (1996), Mar, Nr. 3, S. 354–381
- [Teixeira u. a. 1999] TEIXEIRA, J. M. ; FISK, N. M. ; GLOVER, V.: Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. In: *BMJ* 318 (1999), Jan, Nr. 7177, S. 153–157
- [Thornburg u. a. 2000] THORNBURG, K. L. ; JACOBSON, S. L. ; GIRAUD, G. D. ; MORTON, M. J.: Hemodynamic changes in pregnancy. In: *Semin. Perinatol.* 24 (2000), Feb, Nr. 1, S. 11–14

- [Timor-Tritsch u. a. 1980] TIMOR-TRITSCH, I. E. ; DIERKER, L. J. ; HERTZ, R. H. ; CHIK, L. ; ROSEN, M. G.: Regular and irregular human fetal respiratory movement. In: *Early Hum. Dev.* 4 (1980), Sep, Nr. 3, S. 315–324
- [Tracey 2002] TRACEY, K. J.: The inflammatory reflex. In: *Nature* 420 (2002), Nr. 6917, S. 853–859
- [Tracey 2007] TRACEY, K. J.: Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. In: *J. Clin. Invest.* 117 (2007), Feb, Nr. 2, S. 289–296
- [Tracey u. a. 1987] TRACEY, K. J. ; FONG, Y. ; HESSE, D. G. ; MANOGUE, K. R. ; LEE, A. T. ; KUO, G. C. ; LOWRY, S. F. ; CERAMI, A.: Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. In: *Nature* 330 (1987), Nr. 6149, S. 662–664
- [Uno u. a. 1994] UNO, H. ; EISELE, S. ; SAKAI, A. ; SHELTON, S. ; BAKER, E. ; DEJESUS, O. ; HOLDEN, J.: Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. In: *Horm Behav* 28 (1994), Dec, Nr. 4, S. 336–348
- [van Leeuwen u. a. 2003] VAN LEEUWEN, P. ; GEUE, D. ; LANGE, S. ; HATZMANN, W. ; GRONEMEYER, D.: Changes in the frequency power spectrum of fetal heart rate in the course of pregnancy. In: *Prenat. Diagn.* 23 (2003), Nr. 11, S. 909–916
- [Van Leeuwen u. a. 2014] VAN LEEUWEN, P. ; GUSTAFSON, K. M. ; CYSARZ, D. ; GEUE, D. ; MAY, L. E. ; GRONEMEYER, D.: Aerobic exercise during pregnancy and presence of fetal-maternal heart rate synchronization. In: *PLoS ONE* 9 (2014), Nr. 8, S. e106036
- [Van Leeuwen u. a. 1996a] In: VAN LEEUWEN, P. ; HARTMANN, M. ; LANGE, S. ; SCHÜSSLER, M.: *Fetal magnetocardiography: spectral analysis of fetal heart rate variability in the course of pregnancy*. Biomag 96, 1996, S. 250
- [Van Leeuwen u. a. 1999] VAN LEEUWEN, P. ; LANGE, S. ; BETTERMANN, H. ; GRONEMEYER, D. ; HATZMANN, W.: Fetal heart rate variability and complexity in the course of pregnancy. In: *Early Hum. Dev.* 54 (1999), Apr, Nr. 3, S. 259–269
- [Van Leeuwen u. a. 2001] In: VAN LEEUWEN, P. ; LANGE, S. ; HACKMANN, J. ; KLEIN, A. ; HATZMANN, W. ; GRONEMEYER, D.: *Assessment of intrauterine growth retardation by fetal magnetocardiography*. Helsinki Univ. Technology, Espoo, 2001, S. 603–606
- [Van Leeuwen u. a. 1996b] In: VAN LEEUWEN, P. ; LANGE, S. ; SCHÜSSLER, M. ; BETTERMANN, H.: *Magnetocardiography in the determination of fetal heart rate complexity*. Biomag 96, 1996, S. 249

- [Van Leeuwen u. a. 1996c] In: VAN LEEUWEN, P. ; LANGE, S. ; SCHÜSSLER, M. ; LAJOIE-JUNGE, L.: *Determination of changes in the fetal cardiac time intervals and T/QRS ration during pregnancy using magnetocardiography*. Biomag 96, 1996, S. 25
- [van Vliet u. a. 1985] VLIET, M. A. ; MARTIN, C. B. ; NIJHUIS, J. G. ; PRECHTL, H. F.: Behavioural states in growth-retarded human fetuses. In: *Early Hum. Dev.* 12 (1985), Nov, Nr. 2, S. 183–197
- [Volman u. a. 2007] VOLMAN, M. N. ; REP, A. ; KADZINSKA, I. ; BERKHOF, J. ; GEIJN, H. P. ; HEETHAAR, R. M. ; VRIES, J. I.: Haemodynamic changes in the second half of pregnancy: a longitudinal, noninvasive study with thoracic electrical bioimpedance. In: *BJOG* 114 (2007), May, Nr. 5, S. 576–581
- [de Vries u. a. 1987] VRIES, J. I. ; VISSER, G. H. ; MULDER, E. J. ; PRECHTL, H. F.: Diurnal and other variations in fetal movement and heart rate patterns at 20-22 weeks. In: *Early Hum. Dev.* 15 (1987), Nov, Nr. 6, S. 333–348
- [Vries u. a. 1982] VRIES, J. I. P. d. ; VISSER, G. H. A. ; PRECHTL, H. F. R.: The emergence of fetal behaviour. I. Qualitative aspects. In: *Early human development* 7 (1982), Nr. 4, 301–322. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-3782\(82\)90033-0](http://dx.doi.org/10.1016/0378-3782(82)90033-0). – DOI 10.1016/0378-3782(82)90033-0. – ISSN 0378-3782
- [Wakai u. a. 1993] WAKAI, R. T. ; WANG, M. ; PEDRON, S. L. ; REID, D. L. ; MARTIN, C. B.: Spectral analysis of antepartum fetal heart rate variability from fetal magnetocardiogram recordings. In: *Early Hum. Dev.* 35 (1993), Nov, Nr. 1, S. 15–24
- [Wang u. a. 1995] In: WANG, M. ; WAKAI, R.T. ; HENRI, J. ; FORBES, E. ; MARTIN, C.B.: *Mapping of the fetal magnetocardiogram*. Elsevier Science, 1995, S. 704–708
- [Ward 1991] WARD, A. J.: Prenatal stress and childhood psychopathology. In: *Child Psychiatry Hum Dev* 22 (1991), Nr. 2, S. 97–110
- [Wei u. a. 2010] WEI, S. Q. ; FRASER, W. ; LUO, Z. C.: Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. In: *Obstet Gynecol* 116 (2010), Aug, Nr. 2 Pt 1, S. 393–401
- [Weinstock 1997] WEINSTOCK, M.: Does prenatal stress impair coping and regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis? In: *Neurosci Biobehav Rev* 21 (1997), Jan, Nr. 1, S. 1–10



- [Weir u. a. 1993] In: WEIR, A.I. ; QUINN, A. ; ASGARI, A. ; AL et: *Fetal magnetocardiography in a clinical setting*. 9th International Conference on Biomagnetism, 1993, S. 336–337
- [Williamson u. Kaufman 1981] WILLIAMSON, S.J. ; KAUFMAN, L.: Biomagnetism. In: *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 22 (1981), Nr. 2, 129 - 201. [http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0304-8853\(81\)90078-0](http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0304-8853(81)90078-0). – DOI [http://dx.doi.org/10.1016/0304-8853\(81\)90078-0](http://dx.doi.org/10.1016/0304-8853(81)90078-0). – ISSN 0304–8853
- [Wladimiroff u. J.C. 1972] WLADIMIROFF, J.W. ; J.C., Seelen: Fetal heart rate action in early pregnancy. Development of fetal vagal function. In: *Europ J Obstet Gynecol.* 2 (1972), S. 55–63
- [Yoshizato u. a. 1994] YOSHIKATO, T. ; KOYANAGI, T. ; TAKASHIMA, T. ; SATOH, S. ; AKAZAWA, K. ; NAKANO, H.: The relationship between age-related heart rate changes and developing brain function: A model of anencephalic human fetuses in utero. In: *Early human development* 36 (1994), Nr. 2, S. 101–112. – ISSN 0378–3782
- [Zhuralev u. a. 1995] In: ZHURALEV, Y.E. ; RASSI, D. ; EMERY, S.J.: *Clinical assessment of the fetal magnetocardiography*. Elsevier Science, 1995, S. 700–703

## **9 Anhang**

## 9.1 Tabellenverzeichnis

1	HRV-Parameter der Zeitdomäne . . . . .	12
2	HRV-Parameter der Frequenzdomäne . . . . .	14
3	Charakteristika der fetalen Verhaltenszustände 1F bis 4F . . . . .	18
4	Klassifikation fetaler Herzfrequenzmuster . . . . .	31
5	Analysierte HRV-Parameter . . . . .	32
6	Verwendete maternale und fetale HRV-Parameter . . . . .	34
7	Kritische Z-Werte (Zkrit) für ausgewählte Signifikanzniveaus $\alpha$ . . . . .	40
8	Testplanung Gruppenvergleiche der materno-fetalen HRV-Korrelationen . . . . .	42
9	Charakteristika der Studienpopulation . . . . .	44
10	Signifikante m-f Korrelationen nach TSD mit zugehörigem p-Wert im Gesamt- datensatz (stateunabhängig, GA-unabhängig). . . . .	47
11	Signifikante m-f Korrelationen nach TSD mit zugehörigem p-Wert im Gesamt- datensatz (stateunabhängig, $\geq 32$ . SSW) . . . . .	48
12	Signifikante m-f Korrelationen nach TSD mit zugehörigem p-Wert im State 2F. . .	48
13	Signifikante Gruppenvergleiche der Fisher Z-Transformation . . . . .	50
14	Partielle Korrelation zwischen maternaler medianer Herzfrequenz und fetaler Ge- samtvariabilität im Gruppenvergleich des Gestationsalters, stateunabhängig. . . . .	51
15	Partielle Korrelation zwischen maternaler trendkorrigierter Schwankungsbreiten und fetaler IMF im Gruppenvergleich des Gestationsalters, State 2F. . . . .	52
16	Partielle Korrelation zwischen maternaler medianer Herzfrequenz und fetaler Ge- samtvariabilität im Gruppenvergleich des Gestationsalters, State 2F. . . . .	53
17	Partielle Korrelation zwischen maternaler medianer Herzfrequenz und fetaler pNN5 im Gruppenvergleich des Gestationsalters, State 2F . . . . .	53
18	Partielle Korrelation zwischen maternaler medianer Herzfrequenz und fetaler pNN5 im Gruppenvergleich des fetalen States, $\geq 32$ . SSW. . . . .	54
19	Partielle Korrelation zwischen maternaler Gesamtleistung und fetalem Komple- xitätsparameter fATL_scale7 im Gruppenvergleich des maternalen Schlafes . . . . .	54
20	Partielle Korrelation zwischen maternaler HF und fetaler Gesamtleistung im Gruppenvergleich der Uhrzeit . . . . .	54
21	Häufigkeitsverteilung der DASS-Fragebogenkategorien . . . . .	56

## 9.2 Abbildungsverzeichnis

1	Effekt von maternalem Stress auf Mutter, Plazenta und Fet . . . . .	6
2	Cholinerg antiinflammatorischer Pathway . . . . .	7
3	Prinzipielle Analysemöglichkeiten des Magnetokardiogramms . . . . .	11
4	Messvorrichtung und deren Positionierung an gelagerter Probandin . . . . .	27
5	Datenverarbeitung zur Ermittlung fetaler Herzschlagintervallfolgen . . . . .	28
6	Beispiel für fMKG-Signalausschnitt . . . . .	30
7	Daten- und Subdatensätze mit zugehöriger Stichprobenanzahl n . . . . .	35
8	Flussdiagramm Statistische Analyse: partielle Korrelationsanalyse mit IUT und TSD, Gruppenvergleich mit Fisher Z-Transformation . . . . .	37
9	Partielle Korrelationskoeffizienten zwischen maternaler medianer Herzfrequenz und fetaler Gesamtvariabilität abhängig vom Gestationsalter, stateunabhängig . . . .	52
10	Häufigkeitsverteilung DASS 42-Kategorie „Depressivität“ (Summenwert) . . . . .	55
11	Häufigkeitsverteilung DASS 42-Kategorie „Ängstlichkeit“ (Summenwert) . . . . .	56
12	Häufigkeitsverteilung DASS 42-Kategorie „Stress“ (Summenwert) . . . . .	56

### **9.3 Ergebnistabellen**

## Ergebnistabellen der Korrelation maternalen und fetaler HRV-Parameter nach IUT und TSD

Dargestellt ist geordnet nach Datensätzen die jeweilige Hypothesengruppe des IUT repräsentiert durch das aufgeführte Parameterpaar mit dem partiellen Korrelationskoeffizienten aus IUT und nachfolgendem TSD sowie zugehöriger p-Werte und n-korrigiertem S-Wert.

Hellgrau aufgeführt sind die im IUT ermittelten Korrelationen, welchen im TSD keine Signifikanz bestätigt werden konnte. Fett dargestellt sind die Korrelationen mit  $|r| > 0.2$  im TSD.

### 30min stateunabhängig (n=315)

Ausgewählter maternal – fetaler Parameter der Hypothesengruppe	Partieller Korrelationskoeffizient aus IUT (Spearman)	p-Wert	Partieller Korrelationskoeffizient aus TSD (Pearson)	p-Wert	S_nkorrigiert
TP maternal – TP fetal	0,138	0,014	0,137	0,015	1,238
TP maternal – IMF fetal	0,147	0,009	0,135	0,017	1,068
TP maternal – AMP_tr fetal	0,156	0,006	0,151	0,007	1,785
TP maternal – pNN20 fetal	0,157	0,005	0,149	0,008	1,419
LF maternal – IMF fetal	0,16	0,005	0,139	0,013	1,060
LF maternal – pNN20 fetal	0,144	0,011	0,147	0,009	1,338
HF maternal – TP fetal	0,132	0,019	0,131	0,021	1,227
HF maternal – IMF fetal	0,172	0,002	0,169	0,003	1,386
HF maternal – HF fetal	0,174	0,002	0,168	0,003	1,520
HF maternal – AMP_tr fetal	0,134	0,017	0,139	0,013	1,622
AMP_tr maternal – median HR fetal	0,169	0,003	0,114	0,044	1,314
AMP_tr maternal – base 10 fetal	0,165	0,003	0,135	0,017	1,423
median HR maternal – median HR fetal	0,129	0,022	0,122	0,030	1,299

### 30min stateunabhängig <32.SSW (n=183)

Ausgewählter maternal – fetaler Parameter der Hypothesengruppe	Partieller Korrelationskoeffizient aus IUT (Spearman)	p-Wert	Partieller Korrelationskoeffizient aus TSD (Pearson)	p-Wert	S_nkorrigiert
AMP_tr maternal – TP fetal	0,18	0,015	0,191	0,010	1,284
AMP maternal – IMF fetal	0,148	0,046	0,149	0,045	1,071
AMP_tr maternal – AMP_tr fetal	0,17	0,022	0,189	0,011	1,183

### 30 min stateunabhängig ≥32.SSW (n=132)

Ausgewählter maternal – fetaler Parameter der Hypothesengruppe	Partieller Korrelationskoeffizient aus IUT (Spearman)	p-Wert	Partieller Korrelationskoeffizient aus TSD (Pearson)	p-Wert	S_nkorrigiert
TP maternal – TP fetal	0,176	0,044	0,163	0,062	1,075
TP maternal – AMP_tr fetal	0,237	0,006	0,215	0,013	1,559
LF maternal – TP fetal	0,203	0,02	0,195	0,026	1,187
LF maternal – LF fetal	0,25	0,004	0,228	0,009	1,227
LF maternal – IMF fetal	0,256	0,003	0,225	0,009	1,358
LF maternal – AMP_tr fetal	0,191	0,029	0,181	0,038	1,118
HF maternal – LF fetal	0,241	0,006	0,211	0,016	1,082
HF maternal – IMF fetal	0,224	0,01	0,206	0,018	1,093
HF maternal – HF fetal	0,179	0,041	0,178	0,042	0,934
HF maternal – AMP_tr fetal	0,207	0,018	0,189	0,029	1,213
AMP_tr maternal – median HR fetal	0,25	0,004	0,181	0,038	1,186
AMP_tr maternal – base10 fetal	0,18	0,04	0,131	0,136	0,810
median HR maternal – TP fetal	-0,321	0	-0,282	0,001	1,646
median HR maternal – LF fetal	-0,271	0,002	-0,256	0,004	1,369
median HR maternal – IMF fetal	-0,211	0,016	-0,207	0,017	1,159
median HR maternal – HF fetal	-0,209	0,016	-0,166	0,056	1,052

median HR maternal – AMP_tr fetal	-0,298	0,001	-0,232	0,007	1,215
median HR maternal – pNN5 fetal	-0,235	0,007	-0,204	0,019	1,196
rMSSD maternal – TP fetal	0,196	0,025	0,163	0,062	0,889
rMSSD maternal – pNN5 fetal	0,214	0,014	0,203	0,019	1,035

#### 1F (n=92)

keine signifikante Hypothesengruppe im IUT nachweisbar

#### 1F <32.SSW (n=52)

keine signifikante Hypothesengruppe im TSD bestätigbar

Ausgewählter maternaler – fetaler Parameter der Hypothesengruppe	Partieller Korrelationskoeffizient aus IUT (Spearman)	p-Wert	Partieller Korrelationskoeffizient aus TSD (Pearson)	p-Wert	S_nkorrigiert
median HR maternal – ATI_scale5 fetal	-0,309	0,046	-0,279	0,073	2,225

#### 1F >=32.SSW (n=40)

keine signifikante Hypothesengruppe im TSD bestätigbar

Ausgewählter maternaler – fetaler Parameter der Hypothesengruppe	Partieller Korrelationskoeffizient aus IUT (Spearman)	p-Wert	Partieller Korrelationskoeffizient aus TSD (Pearson)	p-Wert	S_nkorrigiert
AMP_tr maternal – AMP_tr fetal	-0,497	0,004	-0,454	0,008	0,922
AMP_tr maternal – SDNN fetal	-0,381	0,032	-0,331	0,063	0,909
median HR maternal – ATI_scale1 fetal	0,408	0,021	0,397	0,023	0,973
mean HR maternal – ATI_scale2 fetal	0,363	0,041	0,309	0,084	0,609

#### 2F (n=294)

Ausgewählter maternaler – fetaler Parameter der Hypothesengruppe	Partieller Korrelationskoeffizient aus IUT (Spearman)	p-Wert	Partieller Korrelationskoeffizient aus TSD (Pearson)	p-Wert	S_nkorrigiert
AMP_tr maternal – median HR fetal	0,141	0,016	0,104	0,075	0,981
AMP_tr maternal – base10 fetal	0,136	0,02	0,108	0,063	1,012
median HR maternal – median HR fetal	0,194	0,001	0,190	0,001	1,844
median HR maternal – base10 fetal	0,175	0,003	0,201	0,001	1,947

#### 2F <32.SSW (n=174)

Ausgewählter maternaler – fetaler Parameter der Hypothesengruppe	Partieller Korrelationskoeffizient aus IUT (Spearman)	p-Wert	Partieller Korrelationskoeffizient aus TSD (Pearson)	p-Wert	S_nkorrigiert
AMP_tr maternal – IMF fetal	0,198	0,009	0,206	0,007	1,388
median HR maternal – AMP_tr fetal	0,182	0,017	0,191	0,012	1,564
median HR maternal – median HR fetal	0,17	0,026	0,174	0,022	0,999
median HR maternal – base10 fetal	0,233	0,002	0,246	0,001	1,547

#### 2F >=32.SSW (n=120)

Ausgewählter maternaler – fetaler Parameter der Hypothesengruppe	Partieller Korrelationskoeffizient aus IUT (Spearman)	p-Wert	Partieller Korrelationskoeffizient aus TSD (Pearson)	p-Wert	S_nkorrigiert
AMP_tr maternal – median HR fetal	0,235	0,01	0,207	0,024	1,104
AMP_tr maternal – base10 fetal	0,21	0,022	0,183	0,047	1,001

AMP_tr maternal – pNNS fetal	-0,241	0,008	-0,197	0,030	0,853
median HR maternal – TP fetal	-0,291	0,001	-0,228	0,014	1,351
median HR maternal – IMF fetal	-0,201	0,028	-0,187	0,042	1,613
median HR maternal – AMP_tr fetal	-0,247	0,007	-0,171	0,062	1,064
median HR maternal – median HR fetal	0,315	0	0,259	0,004	1,368
median HR maternal – rMSSD fetal	-0,228	0,013	-0,176	0,054	1,158
median HR maternal – pNNS fetal	-0,276	0,002	-0,221	0,015	1,165
base30 maternal – base10 fetal	0,183	0,046	0,179	0,051	0,968

### 30min stateunabhängig vor 12.00Uhr (n=133)

Ausgewählter maternaler – fetaler Parameter der Hypothesengruppe	Partieller Korrelationskoeffizient aus IUT (Spearman)	p-Wert	Partieller Korrelationskoeffizient aus TSD (Pearson)	p-Wert	S_nkorrigiert
TP maternal – TP fetal	0,26	0,003	0,258	0,003	1,993
TP maternal – LF fetal	0,188	0,031	0,219	0,012	1,800
TP maternal – AMP_tr fetal	0,243	0,005	0,239	0,006	1,641
LF maternal – HF fetal	0,181	0,038	0,169	0,053	1,319
HF maternal – TP fetal	0,262	0,002	0,256	0,003	1,449
HF maternal - IMF fetal	0,254	0,003	0,241	0,005	1,478
HF maternal – LF fetal	0,259	0,003	0,276	0,001	1,671
HF maternal – HF fetal	0,252	0,003	0,256	0,003	1,589
HF maternal – AMP_tr fetal	0,226	0,009	0,229	0,008	1,302
HF2 maternal – TP fetal	0,26	0,003	0,263	0,002	2,239
HF2 maternal - IMF fetal	0,219	0,012	0,182	0,036	1,296
HF2 maternal – LF fetal	0,245	0,005	0,266	0,002	2,078
AMP_tr maternal - AMP_tr fetal	0,196	0,024	0,178	0,041	1,327
median HR maternal – TP fetal	-0,255	0,003	-0,247	0,004	1,353

### 30 min stateunabhängig ab 12.00 Uhr (n=150)

Ausgewählter maternaler – fetaler Parameter der Hypothesengruppe	Partieller Korrelationskoeffizient aus IUT (Spearman)	p-Wert	Partieller Korrelationskoeffizient aus TSD (Pearson)	p-Wert	S_nkorrigiert
TP maternal –IMF fetal	0,204	0,012	0,200	0,014	1,473
HF maternal – HF fetal	0,167	0,042	0,139	0,091	0,973

### 30min stateunabhängig DASS maternaler Schlaf (n=18)

keine signifikante Hypothesengruppe im TSD bestätigbar

Ausgewählter maternaler – fetaler Parameter der Hypothesengruppe	Partieller Korrelationskoeffizient aus IUT (Spearman)	p-Wert	Partieller Korrelationskoeffizient aus TSD (Pearson)	p-Wert	S_nkorrigiert
TP maternal – AMP_tr fetal	0,491	0,045	0,536	0,025	0
HF2 maternal – AMP_tr fetal	0,552	0,022	0,590	0,013	0
median HR maternal – pNNS fetal	-0,601	0,011	-0,612	0,009	0

### 30 min stateunabhängig DASS kein maternaler Schlaf (n=54)

Ausgewählter maternaler – fetaler Parameter der Hypothesengruppe	Partieller Korrelationskoeffizient aus IUT (Spearman)	p-Wert	Partieller Korrelationskoeffizient aus TSD (Pearson)	p-Wert	S_nkorrigiert
TP maternal – TP fetal	0,391	0,004	0,394	0,003	1,945
TP maternal – ATI_scale2 fetal	-0,324	0,018	-0,317	0,020	1,004
TP maternal - ATI_scale3 fetal	-0,32	0,019	-0,316	0,021	1,060
TP maternal - ATI_scale7 fetal	-0,388	0,004	-0,339	0,013	1,450



TP maternal – AMP_tr fetal	0,404	0,003	0,377	0,005	1,517
HF maternal – TP fetal	0,402	0,003	0,365	0,007	2,167
HF maternal – ATI_scale2 fetal	-0,354	0,009	-0,335	0,014	1,409
HF maternal - ATI_scale3 fetal	-0,313	0,023	-0,312	0,022	1,481
HF maternal - ATI_scale7 fetal	-0,318	0,02	-0,289	0,035	1,849
HF maternal – AMP_tr fetal	0,445	0,001	0,397	0,003	1,271

### 30min stateunabhängig DASS Rückenlage (Lage1) (n=50)

Ausgewählter maternaler – fetal Parameter der Hypothesengruppe	Partieller Korrelations- koeffizient aus IUT (Spearman)	p-Wert	Partieller Korrelations- koeffizient aus TSD (Pearson)	p-Wert	S_nkorrigiert
TP maternal - ATI_scale3 fetal	-0,345	0,015	-0,319	0,025	1,684
TP maternal - ATI_scale7 fetal	-0,372	0,008	-0,308	0,030	1,429
HF maternal – TP fetal	0,345	0,015	0,309	0,029	1,155
HF maternal – ATI_scale 4 fetal	-0,307	0,032	-0,274	0,057	1,659
HF maternal – AMP_tr fetal	0,365	0,01	0,309	0,029	0,947

### 30min stateunabhängig DASS Seitenlage links (Lage 2) (n=13)

keine signifikante Hypothesengruppe im IUT nachweisbar

### 30min stateunabhängig DASS Seitenlage rechts (Lage 3) (n=9)

keine signifikante Hypothesengruppe im TSD bestätigbar

Ausgewählter maternaler – fetal Parameter der Hypothesengruppe	Partieller Korrelations- koeffizient aus IUT (Spearman)	p-Wert	Partieller Korrelations- koeffizient aus TSD (Pearson)	p-Wert	S_nkorrigiert
base10 maternal – VLF fetal	-0,752	0,032	-0,689	0,055	0

## Ergebnistabellen Gruppenvergleich mittels FisherZ-Transformation

Dargestellt sind geordnet nach Gruppenvergleichen die jeweiligen Korrelationskoeffizienten zwischen maternaler und fetaler HRV mit signifikantem Unterschied in den verglichenen Gruppen. Die in Klammern angegebenen Nummern (Nr.) beziehen sich auf die im Flowchart (siehe Abb. 7) dargestellte Herkunft der zu vergleichenden Korrelationspaare.

### Vergleich des Gestationsalters (< vs. ≥32. SSW), stateunabhängig (Nr. 1)

- RmedianHR\_maternal und RPSD\_total

	part. Kor.-Koeff. (Spearman)	p-Wert	untere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	obere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	n	Z-Wert	Z_krit
<32. SSW	0,033	0,661	-,113	,177	183	3,161	1,96
≥32. SSW	-0,32	0	-,465	-,158	132	.	.

- RmedianHR\_maternal und RPSD\_LF

	part. Kor.-Koeff. (Spearman)	p-Wert	untere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	obere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	n	Z-Wert	Z_krit
<32. SSW	0,026	0,727	-,120	,170	183	2,635	1,96
≥32.SSW	-0,271	0,002	-,422	-,105	132	.	.

- RmedianHR\_maternal und RPSD\_IMF

	part. Kor.-Koeff. (Spearman)	p-Wert	untere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	obere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	n	Z-Wert	Z_krit
<32. SSW	0,091	0,222	-,055	,233	183	2,648	1,96
≥32. SSW	-0,211	0,016	-,369	-,042	132	.	.

- RmedianHR\_maternal und Ract\_amp\_20\_tr

	part. Kor.-Koeff. (Spearman)	p-Wert	untere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	obere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	n	Z-Wert	Z_krit
<32. SSW	0,064	0,39	-,082	,207	183	3,220	1,96
≥32. SSW	-0,298	0,001	-,446	-,134	132	.	.

### Vergleich des Gestationsalters (< vs. ≥32. SSW), 2F (Nr.3)

- Ract\_amp\_20\_tr\_maternal und RPSD\_IMF

	part. Kor.-Koeff. (Spearman)	p-Wert	untere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	obere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	n	Z-Wert	Z_krit
<32. SSW	0,198	0,009	,051	,337	174	2,299	1,96
≥32. SSW	-0,075	0,416	-,251	,106	120	.	.

- RmedianHR\_maternal und Ract\_amp\_20\_tr

	part. Kor.-Koeff. (Spearman)	p-Wert	untere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	obere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	n	Z-Wert	Z_krit
<32. SSW	0,182	0,017	,034	,322	174	3,636	1,96
≥32. SSW	-0,247	0,007	-,408	-,071	120	.	.

- RmedianHR\_maternal und RPSD\_total

	part. Kor.-Koeff. (Spearman)	p-Wert	untere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	obere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	n	Z-Wert	Z_krit
<32. SSW	0,074	0,336	-,076	,220	174	3,115	1,96
≥32. SSW	-0,291	0,001	-,447	-,118	120	.	.

- RmedianHR\_maternal und RPSD\_IMF

	part. Kor.-Koeff. (Spearman)	p-Wert	untere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	obere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	n	Z-Wert	Z_krit
<32. SSW	0,146	0,055	-,003	,289	174	2,924	1,96
≥32. SSW	-0,201	0,028	-,367	-,023	120	.	.

- RmedianHR\_maternal und Rpnn5

	part. Kor.-Koeff. (Spearman)	p-Wert	untere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	obere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	n	Z-Wert	Z_krit
<32. SSW	-0,044	0,562	-,192	,105	174	1,995	1,96
≥32. SSW	-0,276	0,002	-,434	-,102	120	.	.

#### Vergleich der States (1F vs. 2F) , $\geq 32$ . SSW (Nr.6)

- RmedianHR\_maternal und Rpnn5

	part. Kor.-Koeff. (Spearman)	p-Wert	untere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	obere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	n	Z-Wert	Z_krit
1F	0,262	0,147	-,089	,555	33	2,695	1,96
2F	-0,276	0,002	-,434	-,102	120	.	.

#### Vergleich maternalen Schlaf (ja vs. nein) (Nr.7)

- RPSD\_total\_maternal und RATIMSE\_cg\_gefenstert\_scale7

	part. Kor.-Koeff. (Spearman)	p-Wert	untere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	obere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	n	Z-Wert	Z_krit
ja	0,259	0,316	-,236	,648	18	2,296	1,96
nein	-0,388	0,004	-,594	-,134	54	.	.

#### Vergleich der Tageszeit (vor 12 vs. ab 12 Uhr) (Nr.11)

- RPSD\_HF2\_maternal und RPSD\_total

	part. Kor.-Koeff. (Spearman)	p-Wert	untere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	obere Grenze (95% - Konfidenzintervall)	n	Z-Wert	Z_krit
vor 12 Uhr	0,26	0,003	,094	,412	133	2,052	1,96
ab 12 Uhr	0,019	0,822	-,142	,179	150	.	.

# **IUT-Ergebnisse der Korrelation zwischen maternalen HRV-Parametern und DASS-Parametern**

Dargestellt sind die Korrelationskoeffizienten der signifikanten Korrelationen zwischen maternalen HRV-Parametern und DASS-Parametern mit zugehörigem p-Wert.

Nr. der Hypothesengruppe	mat. HRV-Parameter	DASS-Parameter	part. Korr.-Koeff. (Spearman)	p-Wert
1	RPSD_LF_maternal	RD_Vgl	-0,237	0,047
	RPSD_LF_Lipsitz_maternal	RD_Vgl	-0,247	0,038
2	RPSD_LF_maternal	RA_Vgl	-0,315	0,007
	RPSD_LF_Lipsitz_maternal	RA_Vgl	-0,265	0,026
3	RPSD_LF_maternal	RS_Vgl	-0,294	0,013
	RPSD_LF_Lipsitz_maternal	RS_Vgl	-0,358	0,002
4	RmeanHR_maternal	RS_Vgl	0,262	0,027
	RmedianHR_maternal	RS_Vgl	0,258	0,03
	Rbase20_maternal	RS_Vgl	0,235	0,048
	Rbase30_maternal	RS_Vgl	0,241	0,043

## **9.4 Probandenaufklärung und Einverständniserklärung**



Universitätsklinikum Jena, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,  
Abteilung Geburtshilfe, Postfach, D-07740 Jena

## Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Abt. Geburtshilfe

Bachstraße 18  
07743 Jena

Telefon 03641 93 32 30  
Telefax 03641 93 39 86

E-Mail:  
Ekkehard.Schleussner@med.uni-jena.de

### Biomagnetische Untersuchungen bei schwangeren Frauen

#### Probandeninformation

Sehr geehrte Schwangere,

Jena, 17/ November 2015

Vielen Dank für Ihr Interesse zur Teilnahme an der Untersuchung der biologischen Magnetfelder des Herzens beim ungeborenen Kind, die im Rahmen der Grundlagenforschung zur Reifung des Gehirns und Herzens an der Universitätsfrauenklinik, Abteilung Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit dem Biomagnetischen Zentrum und der Kinderklinik der Friedrich - Schiller - Universität Jena durchgeführt wird.

Ziel der geplanten Studie ist es, die Reifungsvorgänge der Gehirnfunktion bei der Steuerung der so genannten vegetativen Funktionen (insbesondere der Herzfrequenz) zu erforschen. Dabei soll gleichzeitig der Aktivitätszustand Ihres Kindes, der eine wesentliche Einflussgröße für die oben genannten Funktionen des Gehirns darstellt, mit dieser neuen Methode bestimmt werden.

Vor Beginn wird in einem Informationsgespräch geprüft, ob Sie an der Studie teilnehmen können (Überprüfung der 'Ausschlusskriterien') und Sie werden um einige grundlegende Informationen zu dieser und vorherigen Schwangerschaften gebeten. Danach erfolgt zur Vorbereitung der eigentlichen Untersuchung ein orientierender Ultraschall Ihres Kindes. Dabei wird die Lage Ihres Kindes bestimmt und die Position des Herzens genau ermittelt. Eine normale Ultraschalluntersuchung ist für das ungeborene Kind ohne jedes Risiko. Weiterhin bitten wir Sie vor jeder Messung um eine Einschätzung Ihrer momentanen emotionalen Situation mittels eines anonymisierten Fragebogens (DASS-42).

Die Aufzeichnung der biomagnetischen Aktivitäten beim ungeborenen Kind, die um ein vielfaches kleiner sind als die Magnetfelder unserer natürlichen Umgebung machen die Benutzung hochsensibler Sensoren ('Antennen') innerhalb eines magnetisch abgeschirmten Raumes ('Messkammer') notwendig. Ein solches Messgerät steht uns im Biomagnetischen Zentrum der FSU Jena im neuen Klinikum Lobeda zur Verfügung.

Das angewendete Messverfahren ist für Sie und Ihr Kind nebenwirkungsfrei und ungefährlich. Das zugrunde liegende Prinzip ist die passive Aufzeichnung von biomagnetischer Aktivität, wie sie im Körper natürlicherweise durch die Reizung und Erregungsleitung in Nervengewebe und Herzmuskelgewebe vorkommt.

Die Messungen finden bei Ihnen während des Liegens in einer bequemen Position statt. Um optimale Messbedingungen zu erhalten, ist es notwendig, das Messgerät über dem zu untersuchenden Organ (dem Herz des Kindes) zu positionieren. Das Messgerät ist schwenkbar in einer speziellen Vorrichtung aufgehängt und wird mit der Unterseite berührungsfrei Ihrer Bauchdecke so weit angenähert, dass ein bequemes Atmen ohne Berührung möglich ist.



Universitätsklinikum  
Jena

Es ist für das Gelingen der Messungen wichtig, vorher alle metallischen Gegenstände vom Körper zu entfernen (Schmuck, Piercing, BH mit Metallreifen, Reißverschlüsse usw.) und möglichst ruhig zu liegen. Metallische Implantate oder Fremdkörper können die Messungen stören, sind ansonsten aber absolut ungefährlich. Während der Messung wird zeitgleich mittels kleiner, mit Kontaktpaste versehener Elektroden an Armen und Brustbein Ihr EKG abgeleitet. Außerdem ist es möglich, dass sich eine Begleitperson mit Ihnen zusammen im magnetisch abgeschirmten Raum befindet. Diese Kammer muss für die Zeit der Messung geschlossen werden.

Die Aufzeichnung der kindlichen und mütterlichen Herzaktivität erfolgt während der gesamten Messdauer. Von der Aufzeichnung selbst spüren Sie nichts.

Insgesamt dauert diese Untersuchung etwa 40 Minuten. Sollte es in dieser Zeit zu Störungen Ihres Wohlbefindens kommen, wird die laufende Messung sofort unterbrochen.

Am Ende wird Ihnen ein anonymisierter Fragebogen ausgehändigt, auf dem Sie gebeten werden, nach der Geburt Ihres Kindes bestimmte Angaben aus dem Mutterpass einzutragen bzw. eintragen zu lassen und den Bogen an die Klinik zurückzuschicken. Die so erhobenen Daten dienen der Überprüfung einer möglichen Nutzbarkeit des angewandten Verfahrens in der klinischen Routine. Ihre Mitarbeit ist natürlich freiwillig.

Die im Zusammenhang mit der Untersuchung bei Ihnen erhobenen Daten werden unter der Maßgabe der ärztlichen Schweigepflicht behandelt und anonym statistisch ausgewertet.

Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass diese Untersuchungen reinen Forschungszwecken dienen, deren Ergebnisse keinerlei Einfluss auf Ihre Weiterbehandlung haben. Sollten sich aus der Ultraschalluntersuchung bisher nicht bekannte Hinweise ergeben, die für den weiteren Schwangerschaftsverlauf von Bedeutung sind, so informieren wir Ihren betreuenden Frauenarzt / Ihre Frauenärztin. Sie können die Teilnahme an dieser Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen ablehnen oder die Untersuchungen abbrechen. Ebenso führt eine Ablehnung der Teilnahme selbstverständlich zu keinerlei Nachteilen bezüglich Ihrer Betreuung in unseren Einrichtungen. Während Ihres Aufenthaltes im Klinikum sind Sie im Rahmen der allgemein betrieblichen Versicherung des Universitätsklinikums Jena versichert.

#### Besonderheiten bei stationär betreuten Patientinnen

Eine Teilnahme an unseren Untersuchungen ist nur möglich, wenn Ihr behandelnder Arzt diese als vollkommen unbedenklich einschätzt. Stationär betreute Patientinnen der geburtshilflichen Abteilung werden mit dem klinikseigenen Transport zur Untersuchung gebracht und nach Beendigung der Untersuchung wieder abgeholt. Insgesamt muss auf Grund der unvermeidbaren Transportwege zwischen Klinik und Studienzentrum mit einer Gesamtdauer der Untersuchungen von etwa 2 Stunden gerechnet werden. Während dieser Zeiten besteht durchgehend Versicherungsschutz.

Ort, Datum

Unterschrift der werdenden Mutter

Unterschrift Arzt



**Universitätsklinikum  
Jena**



**Klinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe  
Abt. Geburtshilfe**

Bachstraße 18  
07743 Jena

Telefon 03641 93 32 30  
Telefax 03641 93 39 86

E-Mail:  
Ekkehard.Schleussner@med.uni-jena.de

Jena, 16. Juni 2011

Universitätsklinikum Jena, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,  
Abteilung Geburtshilfe, Postfach, D-07740 Jena

## **Biomagnetische Untersuchungen bei schwangeren Frauen**

### **Einverständniserklärung**

Ich habe in einem ausführlichen Informationsgespräch Gelegenheit gehabt, mir ein Bild über die geplante Untersuchung der biologischen Magnetfelder vom Herz meines ungeborenen Kindes im Rahmen der Grundlagenforschung zu machen.

Ich wurde über die Ziele der geplanten Studie, den Umfang, Ablauf und die Methoden der Untersuchung aufgeklärt und willige in die Teilnahme ein. Eine ausführliche, schriftliche Information habe ich erhalten. Ich bin mit der Durchführung der mit mir vereinbarten Messungen und der Speicherung und anonymen Weiterverarbeitung der mit diesen Messungen in Zusammenhang stehenden Daten einverstanden. Weiterhin werde ich den mir ausgehändigten Bogen nach meiner Entbindung an das Klinikum zurücksenden. Ich stimme zu, dass auch die Nachsorgedaten meines Kindes im Rahmen dieser Studie zur Speicherung und anonymen Weiterverarbeitung verwendet werden dürfen.

Meine Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Jena, den .....  
Mutter / Probandin      Aufklärender Arzt

## **9.5 Case report form**



# CRF

## Biomagnetische Untersuchungen zum Verlauf fetaler autonomer und zentralnervöser Reifung und dessen Störung durch Intrauterine Wachstumsrestriktion ( IUGR ) und Glucocorticoidgabe

Patientenidentifikationsnummer ( Pat\_ID )  
( wird autom. vom PC vergeben )

Initialen und Geb.- Dat. der Mutter

--	--	--	--	--

Vo Na dd mm yy

### Projektleitung

PD Dr. Dirk Hoyer  
Biomagnetisches Zentrum Jena  
Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Erlanger Allee  
07740 Jena  
Tel .03641/9325795  
[dirk.hoyer@biomag.uni-jena.de](mailto:dirk.hoyer@biomag.uni-jena.de)

OA Dr. Uwe Schneider  
Frauenklinik  
Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Bachstraße  
07740 Jena  
Tel. 03641/ 933547  
[UWE.Schneider@med.uni-jena.de](mailto:UWE.Schneider@med.uni-jena.de)

Studienarzt : Dr. Uwe Schneider

Ansprechpartner:

Dr. Uwe Schneider  
Frauenklinik  
Friedrich Schiller Universität Jena  
Bachstraße  
07740 Jena  
Tel.03641/ 933547  
[UWE.Schneider@med.uni-jena.de](mailto:UWE.Schneider@med.uni-jena.de)

Jana Ziegler  
Frauenklinik  
Friedrich Schiller Universität Jena  
Bachstraße  
07740 Jena  
Tel. 03641/933259  
[JANA.Ziegler@med.uni-jena.de](mailto:JANA.Ziegler@med.uni-jena.de)

Stammdaten

Pat\_ID \_\_\_\_\_

Name der Mutter \_\_\_\_\_

Vorname der Mutter \_\_\_\_\_

Geburtsdatum der Mutter 

--	--	--	--	--	--	--	--

  
d d m m y y y y

Straße , Hausnummer \_\_\_\_\_

PLZ ; Wohnort \_\_\_\_\_

Telefonnummer/ Handynummer \_\_\_\_\_

NL - Gynäkologe

Anrede, Titel, Name, Vorname \_\_\_\_\_

Straße, Hausnummer \_\_\_\_\_

PLZ, Ort \_\_\_\_\_

Telefonnummer \_\_\_\_\_

Mailadresse \_\_\_\_\_

Behandelnder Gynäkologe

Anrede, Titel, Name, Vorname \_\_\_\_\_

Klinik \_\_\_\_\_

Straße, Hausnummer \_\_\_\_\_

PLZ, Ort \_\_\_\_\_

Telefonnummer \_\_\_\_\_

Mailadresse \_\_\_\_\_

Datum der Erhebung= Aufnahmedatum der Pat. in die Studie

Unterschrift des Ausfüllers

allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien	Pat_ID _____
Ist die Mutter älter als 18 Jahre ?	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>1 = nein 2 = ja</span> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> </div>
Liegt eine unterschriebene Einverständniserklärung zur Durchführung der Messung, zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen und der erhobenen Daten, sowie der Daten des ungeborenen Kindes und der Daten, welche im Zuge des Follow up's erhoben werden (studienspezifisch) vor ?	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>1 = nein 2 = ja</span> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> </div>
Ist das Gestationsalter bekannt ?	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>1 = nein 2 = ja</span> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> </div>
Liegt eine Mehrlingsschwangerschaft vor?	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>1 = nein 2 = ja</span> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> </div>
Liegt eine fetale Arrhythmie vor ?	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>1 = nein 2 = ja</span> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> </div>
Liegen kongenitale Fehlbildungen des Herzens oder des Gehirns vor ?	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>1 = nein 2 = ja</span> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> </div>
Liegen sonstige Fehlbildungen vor ? (Feindiagnostik)	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>1 = nein 2 = ja</span> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> </div>
Sind chromosomale Aberrationen bekannt ?	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>1 = nein 2 = ja</span> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> </div>
<div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 20px;"> <div>_____</div> <div>_____</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <span>Datum der Erhebung= Aufnahme­datum der Pat. in die Studie</span> <span>Unterschrift des Ausfüllers</span> </div>	

medizinische Grunddaten	Pat_ID _____							
Gestationsalter bei Studieneintritt (SSW + Tage)	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span></span> <span>+</span> </div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100px; margin-top: 5px;"></div>							
1. Tag der letzten Regelblutung	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;"> <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100px;"> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100px; font-size: 8px;"> <span>d</span><span>d</span><span>m</span><span>m</span><span>y</span><span>y</span><span>y</span><span>y</span> </div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100px;"> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100px; font-size: 8px;"> <span>d</span><span>d</span><span>m</span><span>m</span><span>y</span><span>y</span><span>y</span><span>y</span> </div> </div> </div>							
Voraussichtlicher Entbindungstermin	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;"> <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100px;"> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100px; font-size: 8px;"> <span>d</span><span>d</span><span>m</span><span>m</span><span>y</span><span>y</span><span>y</span><span>y</span> </div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100px;"> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100px; font-size: 8px;"> <span>d</span><span>d</span><span>m</span><span>m</span><span>y</span><span>y</span><span>y</span><span>y</span> </div> </div> </div>							
Größe der Mutter	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>_____ cm</span> <span>Gewicht der Mutter</span> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>_____ kg</span> </div>							
Gravida	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/></span> <span>Para</span> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/></span> </div>							
Raucherin	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>1 = nein 2 = ja 88 = unklar 99 = keine Angaben</span> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> </div>							
Alkohol	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>1 = nein 2 = ja 88 = unklar 99 = keine Angaben</span> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> </div>							
Drogen	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>1 = nein 2 = ja 88 = unklar 99 = keine Angaben</span> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> </div>							
Vorerkrankungen	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>1 = nein 2 = ja 88 = unklar 99 = keine Angaben</span> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> </div>							
<b>Wenn ja, bitte Frage nach Art der Erkrankung beantworten!</b>								
Welche Art der Vorerkrankungen liegen vor ?	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> 1) kardiologisch  2) pulmonal  3) endokrinologisch  4) rheumatisch/ Kollagenose  5) Koagulopathie / Thrombophilie  6) Sonstige, bitte näher bezeichnen </div> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> </div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100px; margin-top: 5px;"></div>							
Werden aufgrund von Vorerkrankungen Medikamente eingenommen ?	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>1 = nein 2 = ja 88 = unklar 99 = keine Angaben</span> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> </div>							
<b>Wenn ja, bitte ausfüllen</b>								
Medikamenten – Name	Verabreichung (siehe Legende)	Dosis (pro Einheit)	Einheit (mg/ml)	Häufigkeit	Indikation	Therapie – Start	Therapie-Stop	andauernd
								Ja / Nein
								Ja / Nein
<div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 20px;"> <div>_____</div> <div>_____</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <span>Datum der Erhebung= Aufnahme­datum der Pat. in die Studie</span> <span>Unterschrift des Ausfüllers</span> </div>								

Ein- und Ausschlusskriterien/ Confounder 1. Messung      Messungs\_ID MKG \_\_\_\_\_  
Pat\_ID \_\_\_\_\_      Messungs\_ID MEG \_\_\_\_\_

Kommt die Patientin von Station 2 der Frauenklinik Jena ?      1 = nein  
2 = ja      ☐

Gestationsalter bei Messung ( SSW + Tage )      \_\_\_\_\_ +

Werden herzwirksame Medikamente eingenommen  
( z. B. Beta-2-Mimetika/ Beta-Blocker ) ?      1 = nein  
2 = ja  
99 = keine Angaben      ☐

**Wenn ja, bitte ausfüllen**

Medikamenten – Name	Verabreichung (siehe Legende)	Dosis (pro Einheit)	Einheit (mg/ml)	Häufigkeit	Indikation	Therapie – Start	Therapie-Stop	andauerd
								Ja / Nein
								Ja / Nein
								Ja / Nein

**Verabreichung**

1= oral   2= intramuskulär   3= i.v. Bolus   4= i.v. Infusion   5= subkutan   6= andere

Liegt eine Diabetes mellitus oder eine Gestationsdiabetes vor ?      1 = nein  
2 = ja  
99 = keine Angaben      ☐

Wenn „ja“ – ist diese Insulinpflichtig ?      1 = nein  
2 = ja  
99 = keine Angaben      ☐

Hat die Probandin Wehentätigkeit?      1 = nein  
2 = ja  
99 = keine Angaben      ☐

Steht die Probandin unter der Geburt ?      1 = nein  
2 = ja  
99 = keine Angaben      ☐

Wurden geburtshilfliche Diagnosen, die eine unverzügliche Entbindung oder Bettruhe erfordern, bzw. eine Kontraindikation für den Transport zum Meßlabor darstellen ( Bsp. Vorzeitiger Blasensprung, plazentare Komplikationen, Blutungen, Plazenta praevia, Präeklampsie)?      1 = nein  
2 = ja  
99 = keine Angaben      ☐

Liegen Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenzregistrierung (CTG: Fischer Score < 8, Akzelerationsverlust, Dezelerationen) vor?      1 = nein  
2 = ja  
99 = keine Angaben      ☐

Liegen hochpathologische Veränderungen der fetoplazentalen Dopplerparameter, die eine Entbindungsindikation darstellen oder die kontinuierliche Überwachung in der Entbindungsklinik erfordern, vor ?      1 = nein  
2 = ja  
99 = keine Angaben      ☐

Datum und Uhrzeit der Messung      \_\_\_\_\_      Unterschrift des Ausfüllers      \_\_\_\_\_

Ein- und Ausschlusskriterien/ Confounder 1. Messung      Messungs\_ID MKG \_\_\_\_\_  
Pat\_ID \_\_\_\_\_      Messungs\_ID MEG \_\_\_\_\_

Droht der Probandin eine Frühgeburt, welche jedoch therapiert wurde/wird?      1 = nein  
2 = ja  
99 = keine Angaben      ☐

Wenn ja, bitte ausfüllen

Medikamenten – Name	Einnahme	Dosis pro Einheit	Einheit mg/ml	Häufigkeit	Therapie – Start	Therapie-Stop	andauerd
Tokolytika	Ja / Nein						Ja / Nein
Betamimetika (Bolostokolyse/Partusisten/ Fenoterol)	Ja / Nein						Ja / Nein
NO-Pflaster	Ja / Nein						Ja / Nein
Nifedipin	Ja / Nein						Ja / Nein
Indomethacin	Ja / Nein						Ja / Nein
systemische Antibiotika	Ja / Nein						Ja / Nein

Liegt eine intrauterine Wachstumsretardierung vor ?      1 = nein  
2 = ja  
99 = keine Angaben      ☐

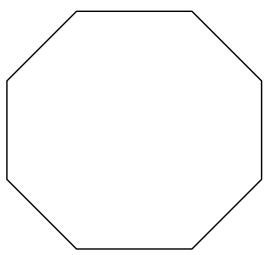
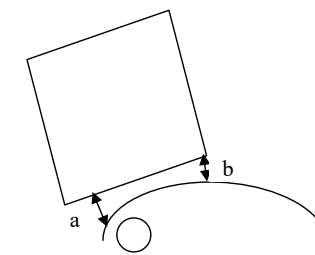
Wurde Glucocorticoid gegeben?      1 = nein  
2 = ja  
99 = keine Angaben      ☐

**Wenn ja, dann bitte Datum angeben!**

\_\_\_\_\_  
d d m m y y y y

Datum und Uhrzeit der Messung      \_\_\_\_\_      Unterschrift des Ausfüllers      \_\_\_\_\_

CTG / Ultraschall/ Dopplersonographie Pat_ID _____		Messungs_ID MKG _____ Messungs_ID MEG _____
Datum CTG	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100px; display: flex; justify-content: space-between;"><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	Durchführender _____
Basalfrequenz	_____ bpm	
Oszillationsbandbreite	_____ bpm	
Oszillationsfrequenz ( Nulldurchgänge )	_____ bpm	
Akzelerationsverhalten	0 = keine 1 = sporadisch	<input type="checkbox"/>
Dezelerationen	1 = nein 2 = ja	<input type="checkbox"/>
Fischer – Score ( Angabe in Punkten, max 10 Punkte mgl )		<input type="checkbox"/>
<b>Beachte: Fischer-Score &lt;8, keine Akzeleration oder Dezeleration = 0, dann Abbruch der Studie !!</b>		
Wo und durch wen wurde die Feindiagnostik durchgeführt ?		
Anrede, Titel, Name, Vorname	_____	
Klinik	_____	
Straße, Hausnummer	_____	
PLZ, Ort	_____	
Datum des <b>Ultraschalls</b>	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100px; display: flex; justify-content: space-between;"><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	Durchführender _____
Lage des Kindes	1 = I. SL 2 = II. SL 3 = I. BEL 4 = II. BEL 5 = QL	<input type="checkbox"/>
Fruchtwasser	1 = Normal ( >4x4cm ) 2 = >2x2 cm 3 = <2x2 cm 4 = > 12 cm a-p	<input type="checkbox"/>
Schätzwert	_____ g	
Percentil	<input type="text"/>	
Datum des <b>Dopplers</b>	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100px; display: flex; justify-content: space-between;"><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	Durchführender _____
RI NA _____ Nabelarterie	Perc. _____	PI NA _____ Nabelarterie
RI ACM _____ Arteria cerebri media	Perc. _____	PI ACM _____ Arteria cerebri media
RI AU re _____ Arteria uterina rechts	Perc. _____	RI AU li _____ Arteria uterinae links
Datum _____	Unterschrift des Ausfüllers _____	

Biomagnetische Untersuchung MKG / MEG Pat_ID _____		Messungs_ID MKG _____ Messungs_ID MEG _____
Lage des Kindes	1 = I. SL 2 = II. SL 3 = I. BEL 4 = II. BEL 5 = QL 99 = keine Angaben	<input type="checkbox"/>
normofrequente kindliche Herzaktion	1 = nein ( Studienabbruch ) 2 = ja 99 = keine Angaben	<input type="checkbox"/>
Abstand des Kopfes		_____ cm
Abstand des Herzens		_____ cm
Mütterliches EKG – Signal vorhanden ?	1 = nein 2 = ja 99 = keine Angaben	<input type="checkbox"/>
Dauer des MKG		_____ min
Sind Besonderheiten bei der MKG - Messung ( z.B. Unwohlsein der Pat., Wehen ect. ) aufgefallen?	1 = nein 2 = ja 99 = keine Angaben	<input type="checkbox"/>
<b>Wenn ja, welche</b> _____		
Wurde ein MEG durchgeführt?	1 = nein 2 = ja 99 = keine Angaben	<input type="checkbox"/>
Dauer des MEG		_____ min
Sind Besonderheiten bei der MEG – Messung ( z.B. Unwohlsein der Pat., Wehen, Aktivität des Kindes ect. ) aufgefallen?	1 = nein 2 = ja 99 = keine Angaben	<input type="checkbox"/>
<b>Wenn ja, welche</b> _____		
Lage des Kindes	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>♥ Lage Herz      ○ Lage des Kopfes</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Abstand des Kryos vom Bauch</p>  <p>a = _____ b = _____</p> </div> </div>	
Datum und Uhrzeit des MKG / MEG _____		Unterschrift des Ausfüllers _____

## **9.6 DASS 42-G**

# DASS-G

Name:

Datum:

Bitte lesen Sie jede Aussage und kreisen Sie die Zahl 0, 1, 2 oder 3 ein, die angeben soll, wie sehr die Aussage *während der letzten Woche* auf Sie zutraf. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Versuchen Sie, sich spontan für eine Antwort zu entscheiden.

*Die Rating-Skala ist wie folgt:*

- 0 Traf gar nicht auf mich zu
- 1 Traf manchmal auf mich zu, oder zu einem gewissen Grad
- 2 Traf in beträchtlichem Maße auf mich zu, oder ziemlich oft
- 3 Traf sehr stark auf mich zu, oder die meiste Zeit

1	Ich bemerkte, daß ich mich über Kleinigkeiten aufregte	0	1	2	3
2	Ich spürte, daß mein Mund trocken war	0	1	2	3
3	Ich konnte überhaupt keine positiven Gefühle erleben	0	1	2	3
4	Ich hatte Atemprobleme (z.B. übermäßig schnelles Atmen, Atemlosigkeit ohne körperliche Anstrengung)	0	1	2	3
5	Ich konnte einfach nicht in Gang kommen	0	1	2	3
6	Ich tendierte dazu, auf Situationen überzureagieren	0	1	2	3
7	Ich fühlte mich zitterig (z.B. schwach in den Beinen)	0	1	2	3
8	Ich fand es schwierig, mich zu entspannen	0	1	2	3
9	Ich fand mich in Situationen wieder, die mich so ängstlich machten, daß ich sehr froh war, wenn sie vorbei waren	0	1	2	3
10	Ich hatte das Gefühl, nichts zu haben, auf das ich mich freuen konnte	0	1	2	3
11	Ich bemerkte, daß ich mich ziemlich schnell aufregte	0	1	2	3
12	Ich fühlte, daß ich eine Menge Nervenkraft verbrauchte	0	1	2	3
13	Ich fühlte mich traurig und niedergedrückt	0	1	2	3
14	Ich bemerkte, daß ich ungeduldig wurde, wenn ich irgendwie aufgehalten wurde (z.B. im Fahrstuhl, an Ampeln, wenn man mich warten ließ)	0	1	2	3
15	Ich hatte das Gefühl, ohnmächtig zu werden	0	1	2	3
16	Ich fühlte, daß ich das Interesse an allem verloren hatte	0	1	2	3
17	Ich fühlte mich als Person nicht viel wert	0	1	2	3
18	Ich fand mich ziemlich empfindlich	0	1	2	3
19	Ich schwitzte spürbar (z.B. feuchte Hände), ohne daß hohe Temperaturen herrschten oder daß ich mich körperlich anstrengte	0	1	2	3
20	Ich fühlte mich grundlos ängstlich	0	1	2	3
21	Ich hatte das Gefühl, daß das Leben sich nicht lohnt	0	1	2	3

*Erinnerung an die Rating-Skala:*

- 0 Traf gar nicht auf mich zu
- 1 Traf manchmal auf mich zu, oder zu einem gewissen Grad
- 2 Traf in beträchtlichem Maße auf mich zu, oder ziemlich oft
- 3 Traf sehr stark auf mich zu, oder die meiste Zeit

22	Ich fand es schwer, mich zu beruhigen	0	1	2	3
23	Ich hatte Schluckbeschwerden	0	1	2	3
24	Es schien, als könnte ich die Dinge, die ich tat, überhaupt nicht genießen	0	1	2	3
25	Ich war mir über meinen Herzschlag bewußt, ohne daß ich mich körperlich angestrengt hatte (z.B. das Gefühl beschleunigten Herzschlags, das Gefühl, daß der Herzschlag aussetzt)	0	1	2	3
26	Ich fühlte mich niedergeschlagen und traurig	0	1	2	3
27	Ich stellte fest, daß ich sehr reizbar war	0	1	2	3
28	Ich fühlte mich einer Panik nahe	0	1	2	3
29	Ich fand es schwer, mich zu beruhigen, wenn mich etwas geärgert hatte	0	1	2	3
30	Ich befürchtete, daß mich eine einfache, aber ungewohnte Aufgabe aus der Bahn werfen würde	0	1	2	3
31	Ich war nicht in der Lage, mich für irgendetwas zu begeistern	0	1	2	3
32	Ich fand es schwierig zu tolerieren, wenn ich bei einer Tätigkeit unterbrochen wurde	0	1	2	3
33	Ich war in einem Zustand nervöser Anspannung	0	1	2	3
34	Ich fühlte mich ziemlich wertlos	0	1	2	3
35	Ich konnte nichts ertragen, das mich davon abhielt, in meiner Tätigkeit fortzufahren	0	1	2	3
36	Ich fühlte mich erschrocken	0	1	2	3
37	Ich konnte nicht hoffnungsvoll in die Zukunft blicken	0	1	2	3
38	Ich empfand das Leben als sinnlos	0	1	2	3
39	Ich bemerkte, daß ich unruhig wurde	0	1	2	3
40	Ich machte mir Sorgen über Situationen, in denen ich in Panik geraten und mich zum Trotteln machen könnte	0	1	2	3
41	Ich zitterte (z.B. an den Händen)	0	1	2	3
42	Es fiel mir schwer, die Initiative aufzubringen, Dinge zu tun	0	1	2	3

## 9.7 Danksagung

Für die Erstellung dieser Arbeit brauchte es die Unterstützung Vieler. Mein Dank gilt daher allen, die mir immer mit ihrer Hilfe und Geduld zur Seite standen und mir so die Bearbeitung dieses Themas ermöglicht haben.

Mein erster Dank gilt allen Mitarbeitern des Biomagnetischen Zentrums und der Frauenklinik des Universitätsklinikums Jena für die freundliche Aufnahme, die angenehmen Arbeitsbedingungen und der Unterstützung bei fachlichen Problemen jeglicher Art.

Besonderen Dank widme ich dabei meinen dortigen Betreuern Prof. Dr.-Ing. Dirk Hoyer, sowie Prof. Dr. med. Uwe Schneider. Zum einen für die Bereitstellung thematischer, räumlicher und finanzieller Mittel, sowie für die anregenden Diskussionen und die hervorragende Betreuung während der Erstellung meiner Doktorarbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt auch Eva-Maria Dölker, Kathrin Kumm und Alexander Schmidt für die außerordentliche Unterstützung bei der Vorbereitung, Datenerhebung und Auswertung.

Am Ende, aber von oberster Priorität, möchte ich meiner Familie und meinem Ehemann danken, die mich stets geduldig, aber vor allem Anderen moralisch unterstützt haben.

## 9.8 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr.-Ing. Dirk Hoyer, Prof. Dr.-med. Uwe Schneider, Eva-Maria Dölker, Kathrin Kumm, Alexander Schmidt,
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,
- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.